ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,2 ml enthält 20 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Humira-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Humira wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Humira-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Humira-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Humira wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Humira-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Humira angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Humira wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Humira ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 5
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Humira-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht

werden. Zur Anwendung einer Humira-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Humira ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Humira abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Humira-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in

klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien mit TNF-Antagonisten wurden mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF-α-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen

auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Humira während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Humira wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Humira behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Humira-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und

auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse" darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 6
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1)]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie[1)]
	Nicht bekannt	hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose[1)], Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie[1)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle[1)], Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)]
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt[1)], Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie[1)], interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss[1)]
	Selten	Lungenfibrose[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation[1)]
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B[1)], Autoimmunhepatitis[1)]
	Nicht bekannt	Leberversagen[1)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)], Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasis (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie[1)], Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-Syndrom[1)], Angioödem[1)], kutane Vaskulitis[1)], lichenoide Hautreaktion[1)]
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	lupusähnliches Syndrom[1)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber[1)]
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme[2)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil für Patienten mit Uveitis, die jede zweite Woche mit Humira behandelt wurden, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira überein.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Humira bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an Kindern und Jugendlichen wurden bei 77 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis wurden bei 60 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate

(95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Humira behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Humira ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Humira kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Humira behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.
ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration

verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC_{50} von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Humira/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige

Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Humira erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I[a]**		RA-Studie II[a]**		RA-Studie III[a]**	
	Placebo/MTX[c] n = 60	Humira[b]/MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/MTX[c] n = 200	Humira[b]/MTX[c] n = 207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
[b] 40 mg Humira jede zweite Woche
[c] MTX = Methotrexat
**p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und

Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Humira-40-mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	**MTX n = 257**	**Humira n = 274**	**Humira/MTX n = 268**	**p-Wert[a]**	**p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
ACR-20						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR-50						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR-70						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Humira-40-mg-Gruppe alle zwei Wochen randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.
In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Humira-Monotherapie eine

klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Humira ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Humira-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Humira-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 9).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 9
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b])	p-Wert
Gesamt-*Sharp-Score*	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN[d] Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira n = 274 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira/MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall)	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
Gesamt-*Sharp-Score*	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7 - 4,7)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Humira-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Plaque-Psoriasis beim Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und PASI ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im PGA lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 11 und 12).

Tabelle 11
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)**
≥ PASI-75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet [b] $p < 0,001$; Humira vs. Placebo		

Tabelle 12
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	**Methotrexat n = 110 n (%)**	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)**
≥ PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira vs. Placebo [b] $p < 0,001$ Humira vs. Methotrexat [c] $p < 0,01$ Humira vs. Placebo [d] $p < 0,05$ Humira vs. Methotrexat			

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Humira-Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der

Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden in Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Humira erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Humira-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *des Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 13). Humira zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 13
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, Humira gegenüber Placebo					

Die mit Humira behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			**MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten**	
	Placebo n = 74	**Humira 80/40 mg n = 75**	**Humira 160/80 mg n = 76**	**Placebo n = 166**	**Humira 160/80 mg n = 159**
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 15 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 15
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	**40 mg Humira jede zweite Woche**	**40 mg Humira jede Woche**
Woche 26	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0{,}001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
** $p < 0{,}02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Kortikosteroide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Uveitis bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle

Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Humira hatten.

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Humira gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 16). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Humira auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 1).

Tabelle 16
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR[a]	95 %-KI für HR[a]	p-Wert[b]
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b.[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

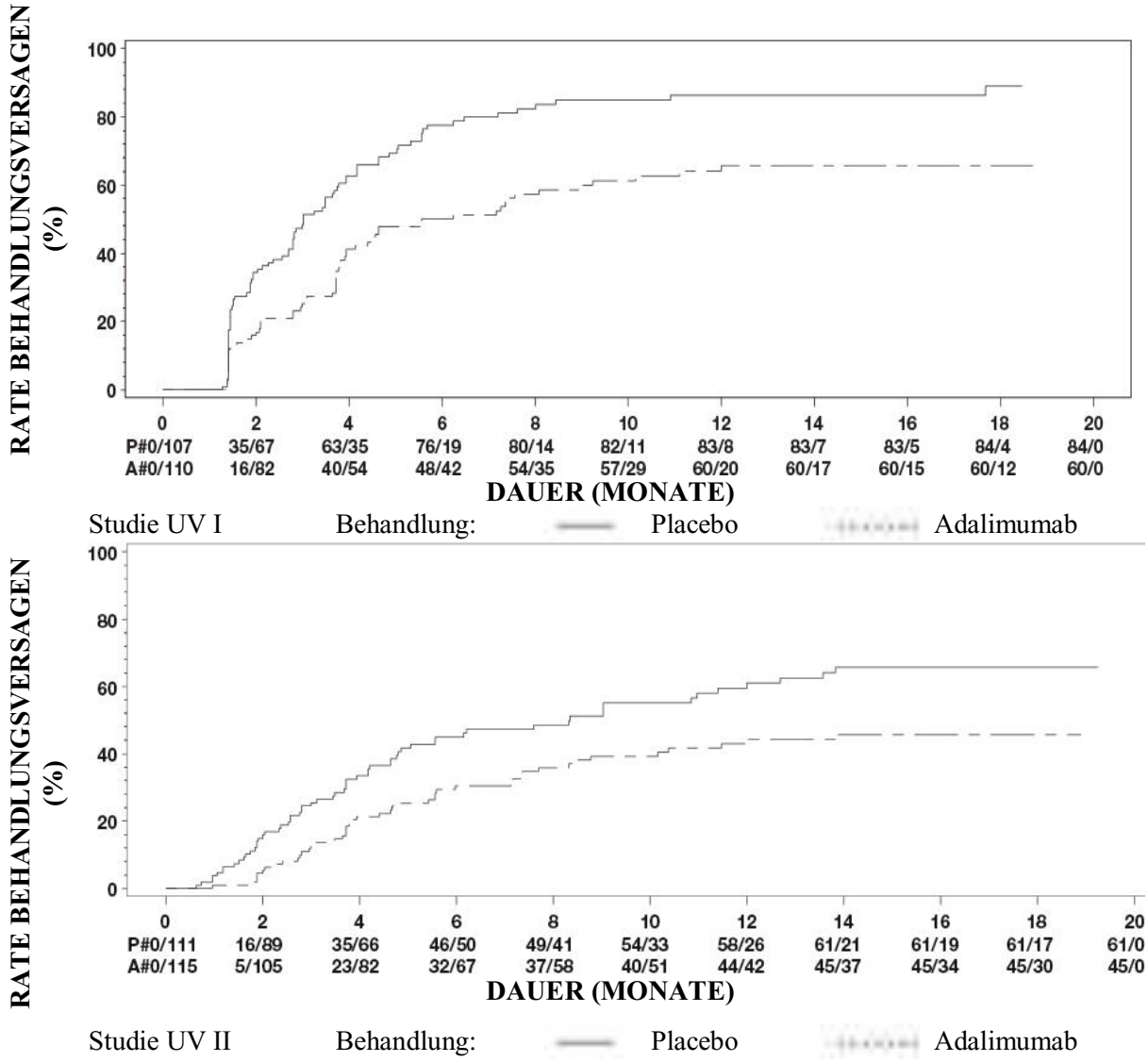
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = HUMIRA (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung

der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome,* PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Humira aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Humira aus.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 15,8 % (27/171) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 25,6 % (22/86) im Vergleich zu 5,9 % (5/85) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat. Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt oder 4 Jahre und älter waren und weniger als 15 kg wogen, wurden bei 7 % (1/15) der Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert, wobei diesem einen Patienten gleichzeitig Methotrexat verabreicht wurde.

Bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 10,9 % (5/46) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,6 % (3/22) im Vergleich zu 8,3 % (2/24), wenn Adalimumab zusätzlich zu Methotrexat verwendet wurde.

Patienten der Studien I, II und III zu rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 5,5 % (58/1 053) der mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 0,5 % (2/370) der Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei 5 von 38 Patienten (13 %) mit pädiatrischer Psoriasis, die als Monotherapie mit 0,8 mg Adalimumab/kg behandelt wurden, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 erwachsenen Psoriasispatienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem pädiatrischem Morbus Crohn betrug unter der Behandlung mit Adalimumab die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern 3,3 %.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Probanden (2,6 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis wurden bei 4,8 % der Patienten (12/249) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Da die Immunogenitätsanalysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m^2 bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Humira jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	**Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)**	**Minimale, mittlere und maximale Dosis**
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Humira (24 mg/m^2 bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 18
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	**MTX**		**Ohne MTX**	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Humira/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Humira während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Humira und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Humira-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Humira in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Humira empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit

mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Humira-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Humira-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Humira wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen Wert im *Physician's Global Assessment* (PGA) ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Humira-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 19
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX[a] n = 37	Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche n = 38
PASI-75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = Methotrexat [b] p = 0,027; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] p = 0,083; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX		

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei" oder „minimal", erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei" oder „minimal") von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 21 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 22.

Tabelle 21
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95	p-Wert*
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

Tabelle 22
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert[1]
Abgesetzte Kortikosteroide	**n = 33**	**n = 38**	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis
[2] Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte
[3] definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

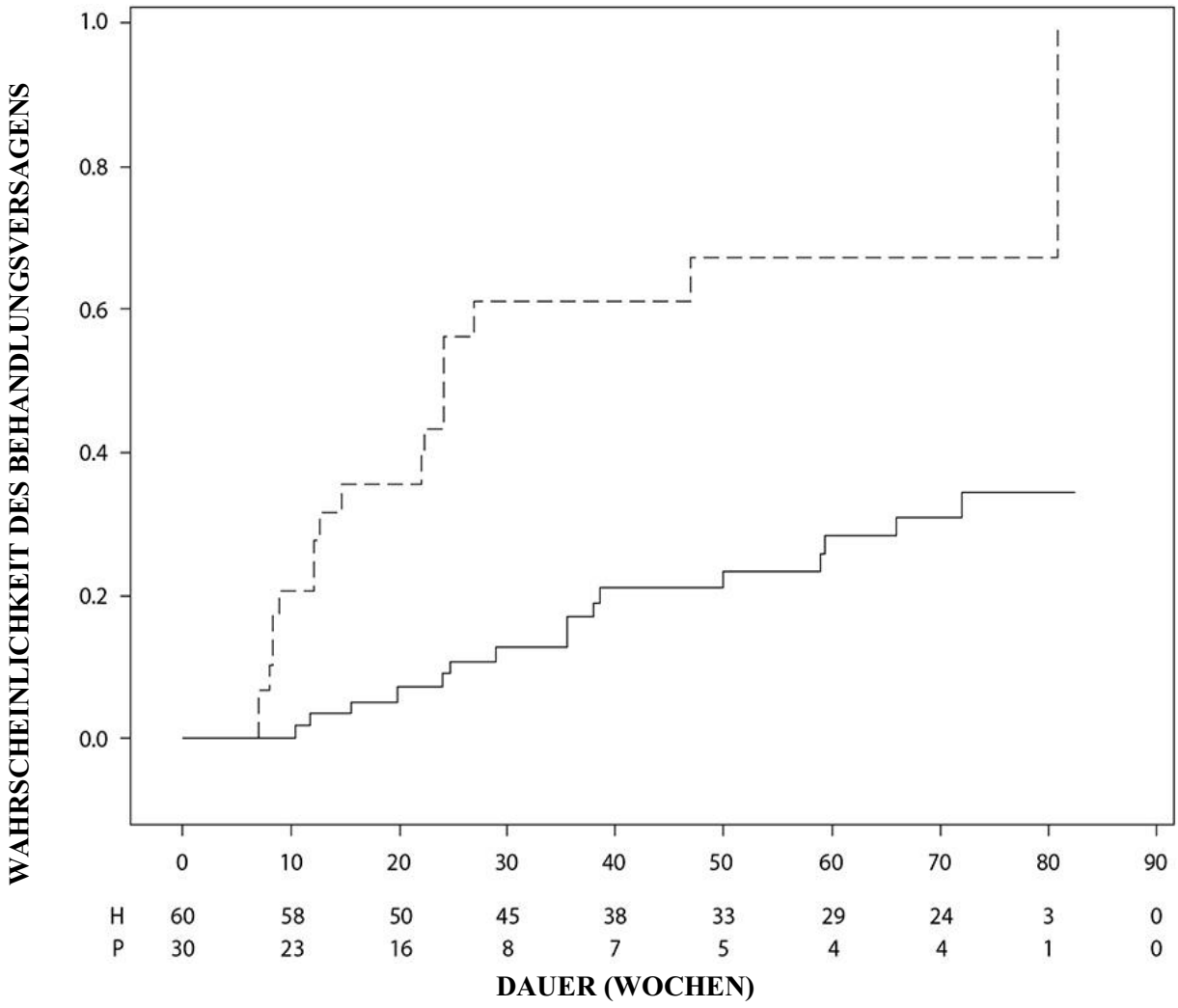
Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 2, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Humira behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als

die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Behandlung - - - - Placebo ——— Adalimumab
Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); H = HUMIRA (Anzahl Risikopatienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m^2 erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie

6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nachdem Kinder und Jugendliche mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg in Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. In Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die in Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen in Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab in Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kindern und Jugendlichen

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Erwachsene

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie Kinder und Jugendliche mit MC $\geq$ 40 kg).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Humira-Fertigspritze darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze muss vor Licht geschützt werden und muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Einzel-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel mit einer Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:

- 2 Fertigspritzen (0,2 ml sterile Lösung), jede mit 1 Alkoholtupfer, in einer Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/022

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Humira-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Humira wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Humira-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Humira-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Humira wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Humira-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Humira angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Humira bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Humira beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Humira jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Humira nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4**
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche

≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 5
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4*
< 40 kg	• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und • 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)	• 40 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und • 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)	• 80 mg jede zweite Woche

* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Humira behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Humira wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Humira ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 6
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Humira-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Humira-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Humira ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an

das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

<u>Hepatitis-B-Reaktivierung</u>

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-

Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Humira abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Humira-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien mit TNF-Antagonisten wurden mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten").

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten").

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit

Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF-α-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.
Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Humira während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Humira wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Humira behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Humira-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 7
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1)]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie[1)]
	Nicht bekannt	hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose[1)], Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie[1)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle[1)], Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)]
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Myokardinfarkt[1)], Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie[1)], interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss[1)]
	Selten	Lungenfibrose[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation[1)]
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B[1)], Autoimmunhepatitis[1)]
	Nicht bekannt	Leberversagen[1)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)], Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasis (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie[1)], Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-Syndrom[1)], Angioödem[1)], kutane Vaskulitis[1)], lichenoide Hautreaktion[1)]
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	lupusähnliches Syndrom[1)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber[1)]
	Gelegentlich	Entzündung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme[2)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil für Patienten mit HS, die jede Woche mit Humira behandelt wurden, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira überein.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil für Patienten mit Uveitis, die jede zweite Woche mit Humira behandelt wurden, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira überein.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Humira bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an Kindern und Jugendlichen wurden bei 77 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis wurden bei 60 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Humira behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Humira ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Humira kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Humira behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe

ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC_{50} von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Humira/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin

und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Humira erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I[a]**		RA-Studie II[a]**		RA-Studie III[a]**	
	Placebo/MTX[c] n = 60	Humira[b]/MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/MTX[c] n = 200	Humira[b]/MTX[c] n = 207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
[b] 40 mg Humira jede zweite Woche
[c] MTX = Methotrexat
**p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Humira-40-mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
ACR-20						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR-50						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR-70						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Humira-40-mg-Gruppe alle zwei Wochen randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.
In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Humira-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit

entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Humira ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Humira-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Humira-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 10
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b])	p-Wert
Gesamt-*Sharp-Score*	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN[d] Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira n = 274 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira/MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall)	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
Gesamt-*Sharp-Score*	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

Erosion Score	3,7 (2,7 - 4,7)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; $p < 0,001$) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; $p < 0,002$ bzw. 44,5 %; $p < 0,001$).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Humira-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Plaque-Psoriasis beim Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und PASI ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im PGA lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 12
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)**
≥ PASI-75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet [b] $p < 0,001$; Humira vs. Placebo		

Tabelle 13
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	Methotrexat n = 110 n (%)	Humira 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)
≥ PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira vs. Placebo [b] $p < 0,001$ Humira vs. Methotrexat [c] $p < 0,01$ Humira vs. Placebo [d] $p < 0,05$ Humira vs. Methotrexat			

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Humira-Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden in Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Humira erhielten, den PGA „erscheinungsfrei" oder „fast erscheinungsfrei" für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Humira-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *des Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 14). Humira zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 14
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, Humira gegenüber Placebo					

Die mit Humira behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite

Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Humira wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Humira behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen in Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 15). Bei den mit Humira behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

Tabelle 15
Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II

	Studie HS-I		**Studie HS-II**	
	Placebo	**40 mg Humira wöchentlich**	**Placebo**	**40 mg Humira wöchentlich**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %) *	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %) ***
≤ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen[b]	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, ***$p < 0,001$, Humira gegenüber Placebo

[a] Unter allen randomisierten Patienten

[b] Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.

Die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln.
Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Humira-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Humira behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16
Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Humira in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten

	Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 70**	**Humira 40 mg wöchentlich n = 70**
Woche 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Woche 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Humira wöchentlich nach 12 Behandlungswochen

[b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Humira behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Humira 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Humira in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			**MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten**	
	Placebo n = 74	**Humira 80/40 mg n = 75**	**Humira 160/80 mg n = 76**	**Placebo n = 166**	**Humira 160/80 mg n = 159**
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 18 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 18
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	**40 mg Humira jede zweite Woche**	**40 mg Humira jede Woche**
Woche 26	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*

Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
** p < 0,02 bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Kortikosteroide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Uveitis bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity,* BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Humira hatten.

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Humira gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 19). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Humira auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 1).

Tabelle 19
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR[a]	95 %-KI für HR[a]	p-Wert[b]
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b.[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

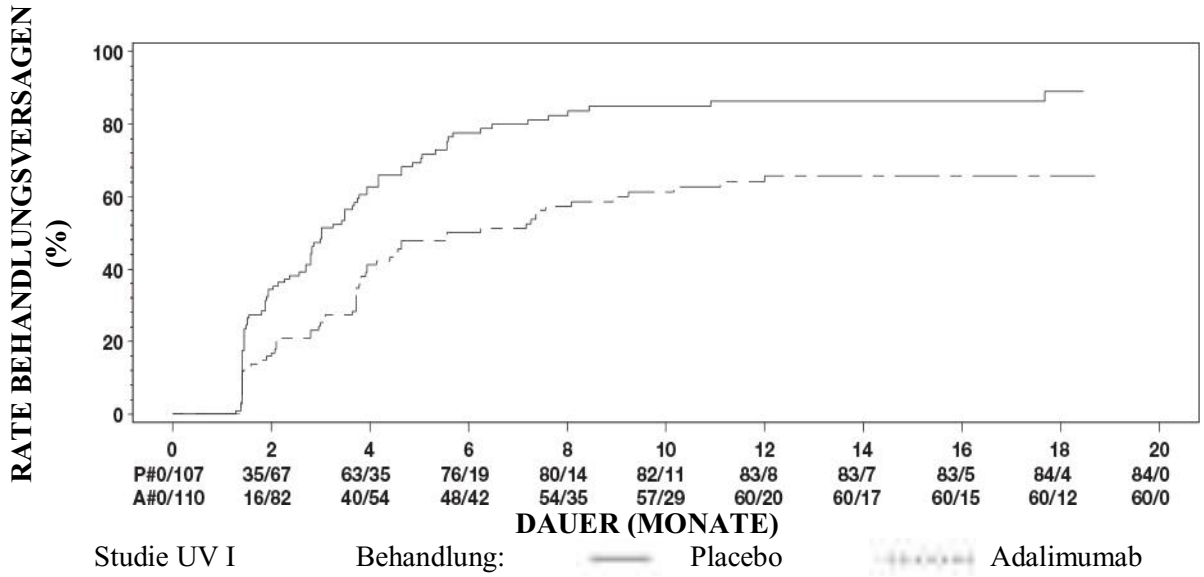
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

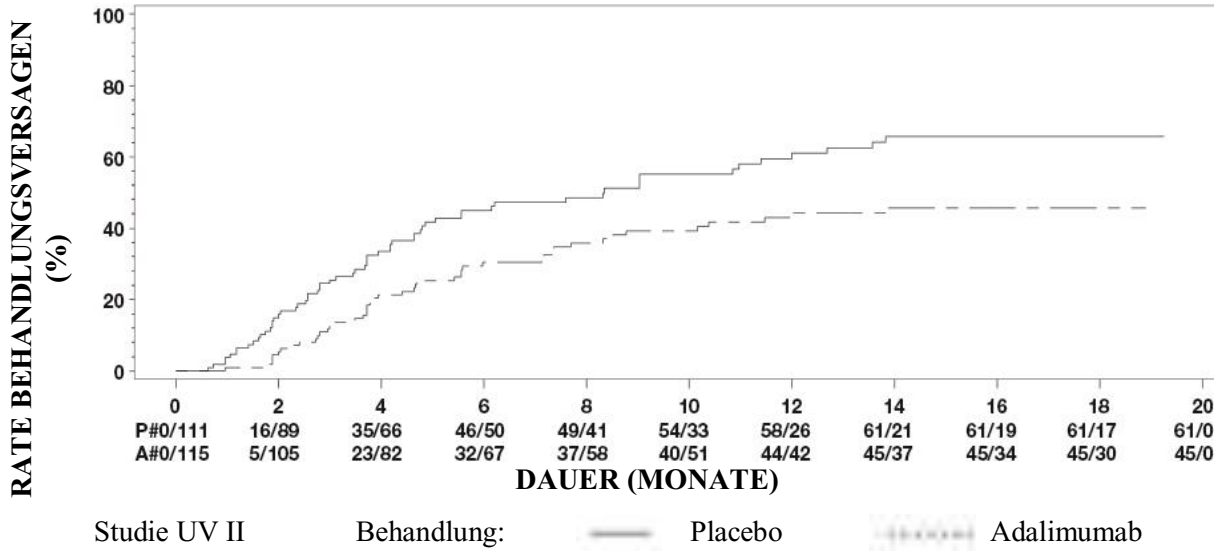
[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)





Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = HUMIRA (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome,* PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Humira aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Humira aus.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-

Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 15,8 % (27/171) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 25,6 % (22/86) im Vergleich zu 5,9 % (5/85) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat. Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt oder 4 Jahre und älter waren und weniger als 15 kg wogen, wurden bei 7 % (1/15) der Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert, wobei diesem einen Patienten gleichzeitig Methotrexat verabreicht wurde.

Bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 10,9 % (5/46) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,6 % (3/22) im Vergleich zu 8,3 % (2/24), wenn Adalimumab zusätzlich zu Methotrexat verwendet wurde.

Patienten der Studien I, II und III zu rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 5,5 % (58/1 053) der mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 0,5 % (2/370) der Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei 5 von 38 Patienten (13 %) mit pädiatrischer Psoriasis, die als Monotherapie mit 0,8 mg Adalimumab/kg behandelt wurden, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 erwachsenen Psoriasispatienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem pädiatrischem Morbus Crohn betrug unter der Behandlung mit Adalimumab die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern 3,3 %.

Bei erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Probanden (2,6 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis wurden bei 4,8 % der Patienten (12/249) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver pädiatrischer Colitis ulcerosa betrug die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern unter Behandlung mit Adalimumab 3 %.

Da die Immunogenitätsanalysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m^2 bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Humira jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	**Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)**	**Minimale, mittlere und maximale Dosis**
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Humira (24 mg/m^2 bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 21
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	**MTX**		**Ohne MTX**	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Humira/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]

Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Humira während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Humira und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Humira-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Humira in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Humira empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Humira-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Humira-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke

(TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Humira wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen Wert im *Physician's Global Assessment* (PGA) ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Humira-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 22
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX[a] n = 37	Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche n = 38
PASI-75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = Methotrexat [b] p = 0,027; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] p = 0,083; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX		

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei" oder „minimal", erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei" oder „minimal") von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei" oder „minimal", aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Humira-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 24 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 25.

Tabelle 24
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95	p-Wert*
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

Tabelle 25
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert[1]
Abgesetzte Kortikosteroide	**n = 33**	**n = 38**	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis
[2] Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte
[3] definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Humira: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Humira in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Humira in einer Dosis von

0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Humira-Induktionstherapie sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26
Klinische Remission nach PMS in Woche 8

	Humira[a] **Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30	**Humira[b,c]** **Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.		

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Humira doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 27).

Tabelle 27
Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52

	Humira[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche n = 31	**Humira[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [b] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich [c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.		

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 28).

Tabelle 28
Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI

	Woche 8	
	Humira[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1 n = 30	**Humira[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Woche 52	
	Humira[d] Maximal 40 mg jede zweite Woche n = 31	**Humira[e] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2		

[b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich
Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.
Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.
Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.

Von den mit Humira behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

Lebensqualität

In den mit Humira behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

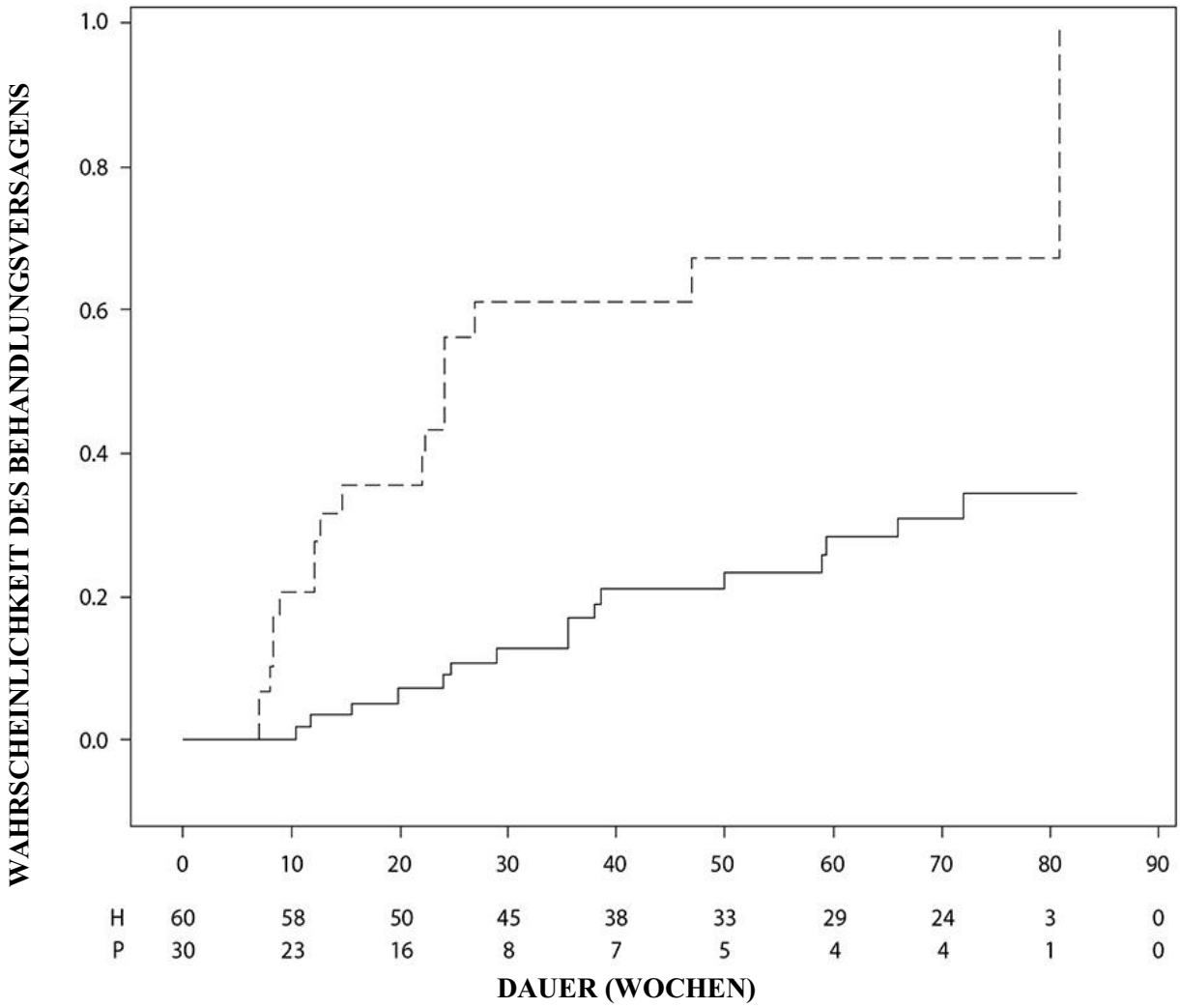
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 2, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Humira behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); H = HUMIRA (Anzahl Risikopatienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m^2 erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nachdem Kinder und Jugendliche mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (bis zu maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg in Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. In Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die in Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen in Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab in Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kindern und Jugendlichen

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit

zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Erwachsene

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg Humira in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis Ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie Kinder und Jugendliche mit MC und CU ≥ 40 kg).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 40 mg Injektionslösung in der Durchstechflasche (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch, ausgestattet mit Gummistopfen, Aluminiumbördelkappe und Plastikkappe.

1 Packung mit 2 Faltschachteln; jede enthält:
1 Durchstechflasche (0,8 ml sterile Lösung), 1 leere sterile Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der

Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Humira wird angewendet zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Humira-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden.

Die Gabe von Kortikosteroiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Humira behandelt werden und nur unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Humira-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Psoriasis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierung unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die empfohlene Dosis von Humira für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit Humira 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Humira abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Humira jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Humira als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Humira kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Humira ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Humira wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Humira-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Humira-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Humira wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis

Es gibt in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern und Jugendlichen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Humira-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Humira angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind.
Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Humira bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Humira beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Humira jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Humira nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4**
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 5
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4***
< 40 kg	• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und	• 40 mg jede zweite Woche

	• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)	
≥ 40 kg	• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und • 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)	• 80 mg jede zweite Woche

[*] Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Humira behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Humira wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Humira ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 6
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Humira-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Humira-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Art der Anwendung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Humira ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden**.**

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu

befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Humira abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Humira-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien mit TNF-Antagonisten wurden mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, bei Patienten unter TNF-Antagonisten im

Vergleich zu Kontrollpatienten beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten

Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF-α-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Humira während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Humira wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Humira behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Humira-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 7
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1)]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie[1)]
	Nicht bekannt	hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose[1)], Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie[1)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle[1)], Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)]
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig Gelegentlich	Schwindel Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich Selten	Myokardinfarkt[1)], Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig Gelegentlich Selten	Asthma, Dyspnoe, Husten Lungenembolie[1)], interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss[1)] Lungenfibrose[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme Darmwandperforation[1)]
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig Gelegentlich	Erhöhung der Leberenzyme Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B[1)], Autoimmunhepatitis[1)]
	Nicht bekannt	Leberversagen[1)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)], Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasis (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie[1)], Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-Syndrom[1)], Angioödem[1)], kutane Vaskulitis[1)], lichenoide Hautreaktion[1)]
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	lupusähnliches Syndrom[1)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber[1)]
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme[2)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis,

Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Humira bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an Kindern und Jugendlichen wurden bei 77 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis wurden bei 60 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen

annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Humira behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Humira ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Humira kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Humira behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC_{50} von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Humira/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Humira erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I[a]**		RA-Studie II[a]**		RA-Studie III[a]**	
	Placebo/MTX[c] n = 60	Humira[b]/MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/MTX[c] n = 200	Humira[b]/MTX[c] n = 207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
[b] 40 mg Humira jede zweite Woche
[c] MTX = Methotrexat
**p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Humira 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	**MTX n = 257**	**Humira n = 274**	**Humira/MTX n = 268**	**p-Wert[a]**	**p-Wert[b]**	**p-Wert[c]**
ACR-20						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR-50						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR-70						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Humira-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Humira-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Humira ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Humira-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Humira-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 10
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b])	p-Wert
Gesamt-*Sharp-Score*	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN[d] Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira n = 274 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira/MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall)	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
Gesamt-*Sharp-Score*	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7 - 4,7)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Humira-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Humira wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Kortikosteroide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape*-Arm überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Humira behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

Tabelle 12
Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I
Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome

Ansprechen	**Placebo n = 107**	**Humira n = 208**
ASAS[a]-20		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
ASAS-50		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
ASAS-70		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
BASDAI[b]-50		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

***, ** statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

[a] *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit Humira bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten nr-axSpA-Studie I wurde Humira in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, und 6,5 bei Placebopatienten.)

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Humira 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse in Woche 12 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

Tabelle 13
Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie I

Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)	**Placebo n = 94**	**Humira n = 91**
ASAS[a]-40	15 %	36 %***
ASAS-20	31 %	52 %**
ASAS-5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	- 0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI Sacroiliac Joints[d,i]	- 0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine[d,j]	- 0,2	-1,8**

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Mittlere Veränderung gegenüber *Baseline*
[e] n = 91 Placebo und n = 87 Humira
[f] hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)
[g] n = 73 Placebo und n = 70 Humira
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n = 84 Placebo und Humira

[j] n = 82 Placebo und n = 85 Humira
***, **, * statistisch signifikant mit p < 0,001; < 0,01 bzw. < 0,05 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Humira bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Humira behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

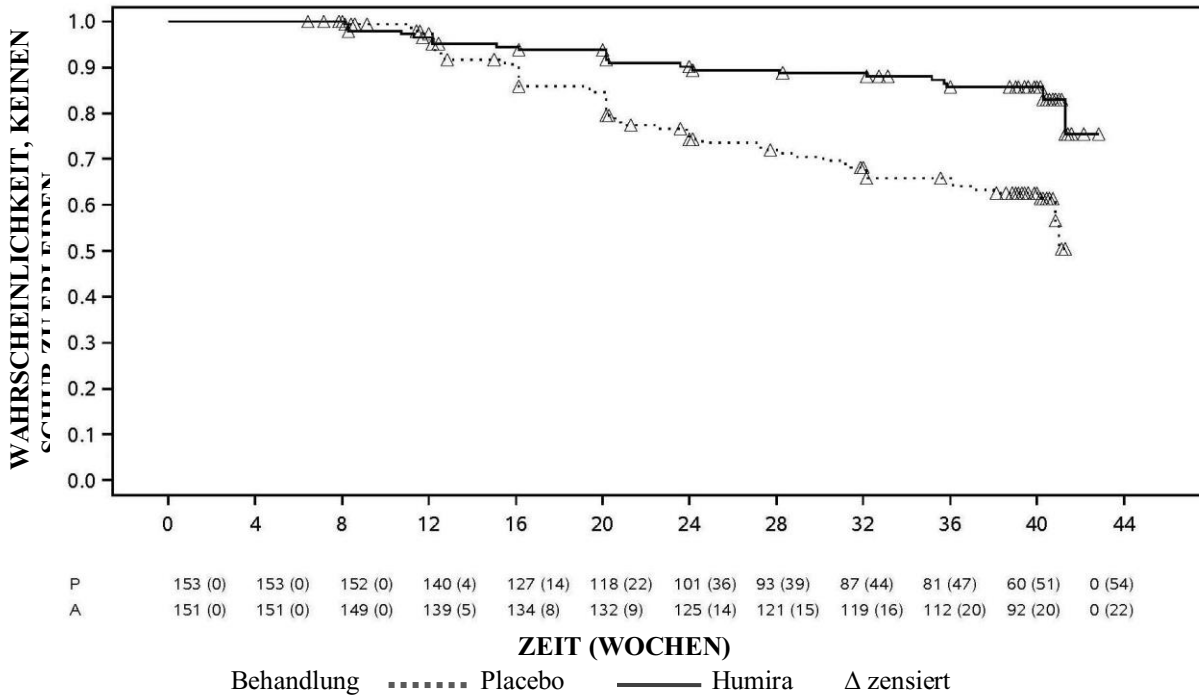
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Humira von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S-Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf ≥ 2 NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche Humira 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten (N = 305) (ASDAS < 1,3 in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche Humira 40 mg (n = 152) oder Placebo (n = 153). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit Humira 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als ASDAS ≥ 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter Humira im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %, p < 0,001) (Abbildung 1).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Humira (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit Humira ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender Humira-Behandlung gegenüber Patienten, die Humira abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

Tabelle 14
Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II

Doppelblinde Phase Ansprechen in Woche 68	**Placebo n = 153**	**Humira n = 152**
ASAS[a,b]-20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]-40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] partielle Remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Inactive Disease	33,3 %	57,2 %***
Partieller Schub[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von ≥ 1,3 aber < 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.
***, ** Statistisch signifikant mit p < 0,001 bzw. < 0,01 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo.

Psoriasis-Arthritis

Humira wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Humira jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Humira bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

Tabelle 15
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien (prozentualer Anteil der Patienten)

	PsA-Studie I		PsA-Studie II	
Ansprechen	Placebo n = 162	Humira n = 151	Placebo n = 49	Humira n = 51
ACR-20				
Woche 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Woche 24	15 %	57 %***	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Woche 24	6 %	39 %***	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Woche 24	1 %	23 %***	entfällt	entfällt

*** $p < 0,001$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo
* $p < 0,05$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und in Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Humira oder Placebo erhielten sowie in Woche 48, als alle Patienten offen Humira erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter Gesamt-*Sharp-Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Humira reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug 0,8 ± 2,5 bei der Placebogruppe (in Woche 24) im Vergleich zu 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) bei der Humira-Gruppe (in Woche 48).

Von den mit Humira behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis in Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Humira behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 24, die mittels HAQ und

Short Form Health Survey (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer" (53 % der Studienteilnehmer), „schwer" (41 %) und „sehr schwer" (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht" (< 1 %), „mittelschwer" (48 %), „schwer" (46 %) und „sehr schwer" (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)**
≥ PASI-75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet [b] $p < 0,001$; Humira vs. Placebo		

Tabelle 17
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	**Methotrexat n = 110 n (%)**	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)**
≥ PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ Humira vs. Placebo [b] $p < 0,001$ Humira vs. Methotrexat [c] $p < 0,01$ Humira vs. Placebo [d] $p < 0,05$ Humira vs. Methotrexat			

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Humira-Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf

„mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden in Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Humira erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira versus Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Humira-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Humira zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 18
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, Humira gegenüber Placebo

Die mit Humira behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Humira wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Humira behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen in Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Humira behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

Tabelle 19
Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II

	Studie HS-I		Studie HS-II	
	Placebo	**40 mg Humira wöchentlich**	**Placebo**	**40 mg Humira wöchentlich**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen[b]	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)***
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira gegenüber Placebo [a] Unter allen randomisierten Patienten [b] Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.				

Die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Humira-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Humira behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20
Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Humira in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten

	Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 70**	**Humira 40 mg wöchentlich n = 70**
Woche 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Woche 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Humira wöchentlich nach 12 Behandlungswochen [b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.			

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Humira behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Humira 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Humira in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			**MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten**	
	Placebo **n = 74**	**Humira 80/40 mg** **n = 75**	**Humira 160/80 mg** **n = 76**	**Placebo** **n = 166**	**Humira 160/80 mg** **n = 159**
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
* $p < 0{,}001$
** $p < 0{,}01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 22
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	**40 mg Humira jede zweite Woche**	**40 mg Humira jede Woche**
Woche 26	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0{,}001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
** $p < 0{,}02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Kortikosteroide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; p = 0,031) und UC-II-Studie (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; p = 0,019). In der UC-II-Studie waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-II-Studie.

Tabelle 23
Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie (prozentualer Anteil der Patienten)

	Placebo	**Humira 40 mg jede zweite Woche**
Woche 52	**n = 246**	**n = 248**
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage [a]	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
Woche 8 und 52		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 %**
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1;
Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im *Mayo-Score* gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-*Subscore* [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;
* p < 0,05 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
** p < 0,001 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
[a] Verabreichung von Kortikosteroiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach *Partial-Mayo-Score* weiterhin in klinischer Remission.

Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*(IBDQ)-*Score*.

Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity,* BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Humira hatten.

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Humira gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Humira auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

Tabelle 24
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	**N**	**Versagen N (%)**	**Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)**	**HR[a]**	**95 %-KI für HR[a]**	**p-Wert[b]**

Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b.[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

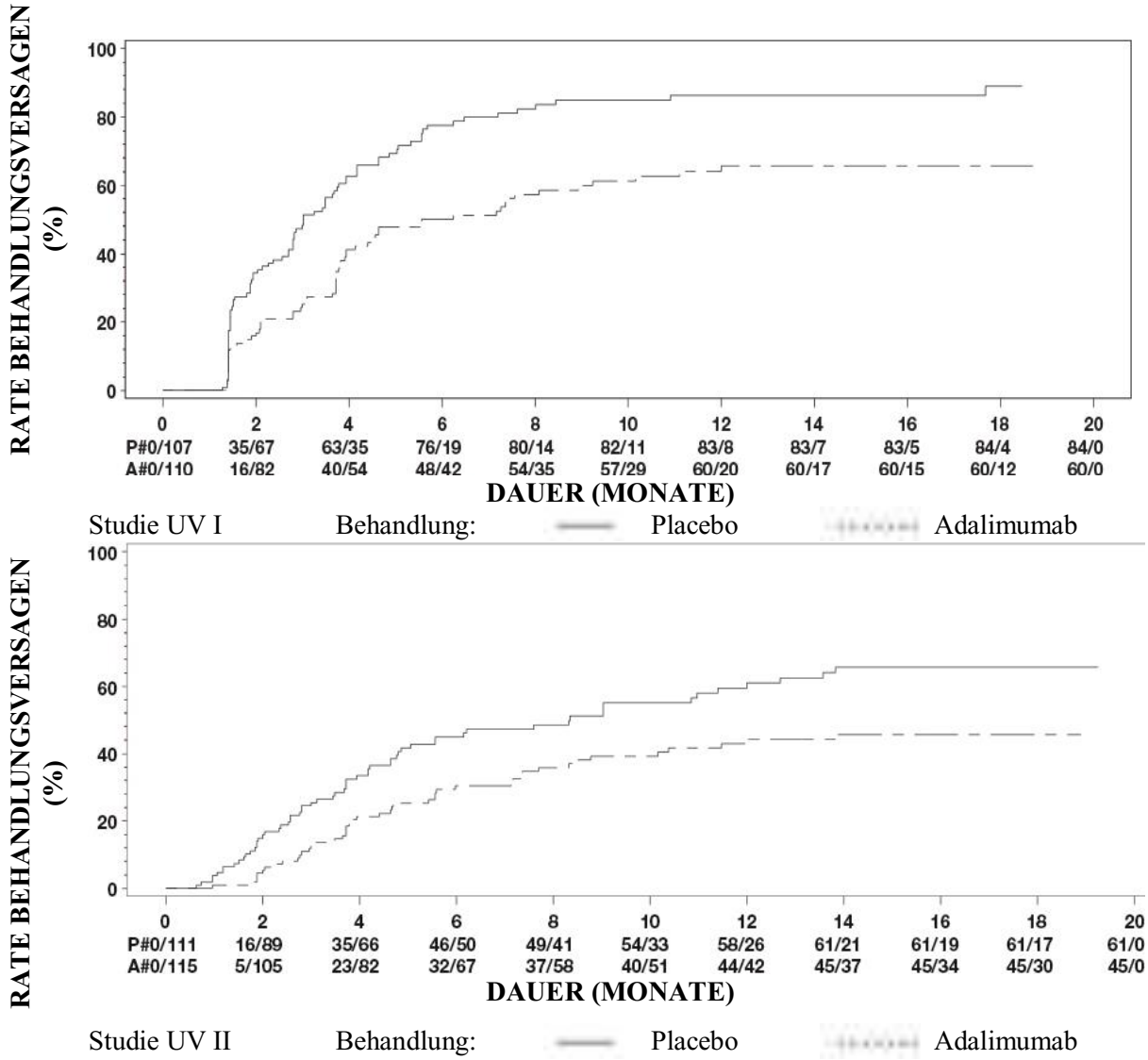
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = HUMIRA (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome,* PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Humira aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Humira aus.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III zu rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 5,5 % (58/1 053) der mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 0,5 % (2/370) der Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 15,8 % (27/171) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 25,6 % (22/86) im Vergleich zu 5,9 % (5/85) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat. Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt oder 4 Jahre und älter waren und weniger als 15 kg wogen, wurden bei 7 % (1/15) der Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert, wobei diesem einen Patienten gleichzeitig Methotrexat verabreicht wurde.

Bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 10,9 % (5/46) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,6 % (3/22) im Vergleich zu 8,3 % (2/24), wenn Adalimumab zusätzlich zu Methotrexat verwendet wurde.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis wurden bei 8 von 152 Patienten (5,3 %), die durchgehend mit Adalimumab behandelt wurden, Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 erwachsenen Psoriasispatienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Bei 5 von 38 Patienten (13 %) mit pädiatrischer Psoriasis, die als Monotherapie mit 0,8 mg Adalimumab/kg behandelt wurden, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa wurden bei 10 von 99 Patienten (10,1 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem pädiatrischem Morbus Crohn betrug unter der Behandlung mit Adalimumab die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern 3,3 %.

Bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis wurden bei 4,8 % der Patienten (12/249) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver pädiatrischer Colitis ulcerosa betrug die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern unter Behandlung mit Adalimumab 3 %.

Da die Immunogenitätsanalysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die

zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m^2 bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Humira jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Humira (24 mg/m^2 bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 26
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	**MTX**		**Ohne MTX**	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Humira/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Humira während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Humira und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Humira-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Humira in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Humira empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Humira-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Humira-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Humira wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Humira-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 27
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX[a] n = 37	Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche n = 38
PASI-75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = Methotrexat [b] p = 0,027; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] p = 0,083; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX		

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Humira-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis

schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	**Niedrige Dosis**	**Standarddosis**
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

Tabelle 29
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	**Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95**	**p-Wert***
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

Tabelle 30
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert[1]
Abgesetzte Kortikosteroide	**n = 33**	**n = 38**	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis
[2] Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte
[3] definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Humira: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Humira in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Humira in einer Dosis von

0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Humira-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31
Klinische Remission nach PMS in Woche 8

	Humira[a] **Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30	**Humira[b,c]** **Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.		

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Humira doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

Tabelle 32
Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52

	Humira[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche n = 31	**Humira[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [b] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich [c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.		

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

Tabelle 33
Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI

	Woche 8	
	Humira[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1 n = 30	**Humira[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Woche 52	
	Humira[d] Maximal 40 mg jede zweite Woche n = 31	**Humira[e] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2		

[b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche
[e] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich
Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.
Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.
Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.

Von den mit Humira behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

Lebensqualität

In den mit Humira behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

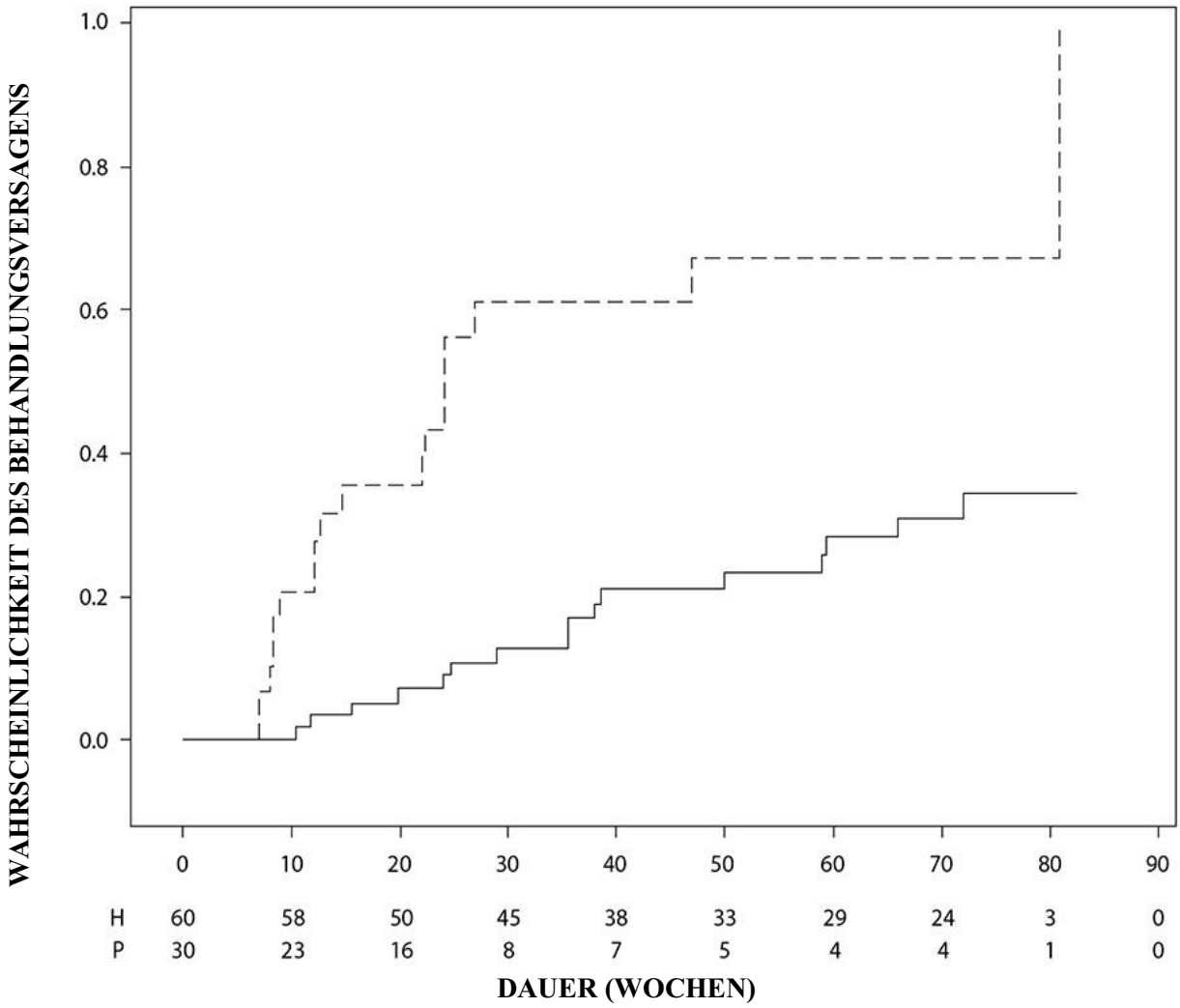
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Humira behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Behandlung – – – – Placebo ——— Adalimumab
Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); H = HUMIRA (Anzahl Risikopatienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner

Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m^2 erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere (± SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Nachdem Kinder und Jugendliche mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg Humira in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg in Woche 0 bzw. 2, abhängig vom

Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. In Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die in Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen in Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab in Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie Kinder und Jugendliche mit MC und CU ≥ 40 kg).

<u>Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kindern und Jugendlichen</u>

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw.

die PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Humira-Fertigspritze bzw. ein einzelner Humira-Fertigpen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze oder der Pen müssen vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigspritze (0,8 ml sterile Lösung) mit 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Nadelschutz
Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch mit Nadelschutz zum Gebrauch durch Krankenhaus- und Pflegepersonal. Die Spritze besteht aus Glas (Glasart I) und hat einen Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und eine Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packung mit:
1 Fertigspritze mit Nadelschutz (0,8 ml sterile Lösung) in einer Blisterpackung mit 1 Alkoholtupfer.

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten enthält eine vorgefüllte Spritze. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) und hat einen Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und eine Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigpen (0,8 ml sterile Lösung) mit 2 Alkoholtupfern in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigpens (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigpens (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigpens (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Aufmachungen oder Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Nadelschutz
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der

Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Humira wird angewendet zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Humira-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden.

Die Gabe von Kortikosteroiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Humira behandelt werden und nur unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Humira-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Psoriasis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierung unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die empfohlene Dosis von Humira für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit Humira 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Humira abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg Humira jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Humira als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Humira kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Humira ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Humira wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 1
Humira-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Humira wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

Tabelle 2
Humira-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Humira wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen, kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis

Es gibt in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern und Jugendlichen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Humira-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 3
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Humira angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Humira bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Humira beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Humira jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Humira nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 4
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4**
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 5
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4***
< 40 kg	• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und	• 40 mg jede zweite Woche

	• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)	
≥ 40 kg	• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und • 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)	• 80 mg jede zweite Woche

* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Humira behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Humira wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Humira ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 6
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Humira-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Humira-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Art der Anwendung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Humira ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt

abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Humira abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Humira-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien mit TNF-Antagonisten wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten

behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten

Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF-α-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Humira während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Humira wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Humira behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Humira-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 7
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1)]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie[1)]
	Nicht bekannt	hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig Gelegentlich Selten	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie) Sarkoidose[1)], Vaskulitis Anaphylaxie[1)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Häufig	erhöhte Blutfettwerte Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten	Kopfschmerzen Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression zerebrovaskuläre Zwischenfälle[1)], Tremor, Neuropathie multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)]
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig Gelegentlich	Schwindel Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Myokardinfarkt[1)], Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie[1)], interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss[1)]
	Selten	Lungenfibrose[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation[1)]
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B[1)], Autoimmunhepatitis[1)]
	Nicht bekannt	Leberversagen[1)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)], Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasis (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie[1)], Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-Syndrom[1)], Angioödem[1)], kutane Vaskulitis[1)], lichenoide Hautreaktion[1)]
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	lupusähnliches Syndrom[1)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber[1)]
	Gelegentlich	Entzündung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme[2)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Humira bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an Kindern und Jugendlichen wurden bei 77 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis wurden bei 60 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Humira behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Humira ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Humira kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Humira behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe

ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC_{50} von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt. Die Schmerzen an der Injektionsstelle von Humira 40 mg/0,4 ml wurden in zwei randomisierten, einfachblinden, zweiphasigen Crossover-Studien mit aktiver Kontrolle beurteilt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Humira/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende

antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Humira erhielten.

In den RA-Studien VI und VII wurden jeweils 60 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht, die ≥ 18 Jahre alt waren. Die in die Studien aufgenommenen Patienten wendeten entweder aktuell Humira 40 mg/0,8 ml an und stuften ihre Schmerzen an der Injektionsstelle als mindestens 3 cm (auf einer visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm) ein oder waren bisher nicht mit Biologika behandelt und begannen eine Behandlung mit Humira 40 mg/0,8 ml. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Einzeldosis Humira 40 mg/0,8 ml oder Humira 40 mg/0,4 ml, gefolgt von einer Einzelinjektion der jeweils anderen Behandlung bei der nächsten Dosisverabreichung.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst. Der primäre Endpunkt bei den Studien VI und VII waren die anhand einer VAS von 0 bis 10 cm gemessenen Schmerzen an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I[a]**		RA-Studie II[a]**		RA-Studie III[a]**	
	Placebo/MTX[c] n = 60	Humira[b]/MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/MTX[c] n = 200	Humira[b]/MTX[c] n = 207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
[b] 40 mg Humira jede zweite Woche
[c] MTX = Methotrexat
**p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Humira 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
ACR-20						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR-50						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR-70						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Humira-40-mg-Gruppe alle zwei Wochen randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Humira-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Humira ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Humira-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Humira-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 10
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b])	p-Wert
Gesamt-*Sharp-Score*	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN[d] Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira n = 274 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira/MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall)	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
Gesamt-*Sharp-Score*	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7 - 4,7)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Humira-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Schmerzen an der Injektionsstelle

Bei den gepoolten Crossover-RA-Studien VI und VII wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schmerzen an der Injektionsstelle direkt nach Dosisverabreichung zwischen Humira 40 mg/0,8 ml und Humira 40 mg/0,4 ml festgestellt (mittlerer VAS-Wert 3,7 cm gegenüber 1,2 cm, Skala 0 bis 10 cm, $p < 0,001$). Dies stellt eine Reduktion der Schmerzen an der Injektionsstelle im Median um 84 % dar.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Humira wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Kortikosteroide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape*-Arm überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Humira behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

Tabelle 12
Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I
Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome

Ansprechen	**Placebo n = 107**	**Humira n = 208**
ASAS[a]-20		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
ASAS-50		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
ASAS-70		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
BASDAI[b]-50		
Woche 2	4 %	20 %***
Woche 12	16 %	45 %***
Woche 24	15 %	42 %***

***, ** statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

[a] *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit Humira bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten nr-axSpA-Studie I wurde Humira in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer

Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, und 6,5 bei Placebopatienten).

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Humira 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse in Woche 12 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

Tabelle 13
Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie I

Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)	**Placebo n = 94**	**Humira n = 91**
ASAS[a]-40	15 %	36 %***
ASAS-20	31 %	52 %**
ASAS-5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI Sacroiliac Joints[d,i]	- 0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine[d,j]	- 0,2	-1,8**

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Mittlere Veränderung gegenüber *Baseline*
[e] n = 91 Placebo und n = 87 Humira
[f] hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)
[g] n = 73 Placebo und n = 70 Humira
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n = 84 Placebo und Humira
[j] n = 82 Placebo und n = 85 Humira
***, **, * statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ bzw. $< 0,05$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Humira bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Humira behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

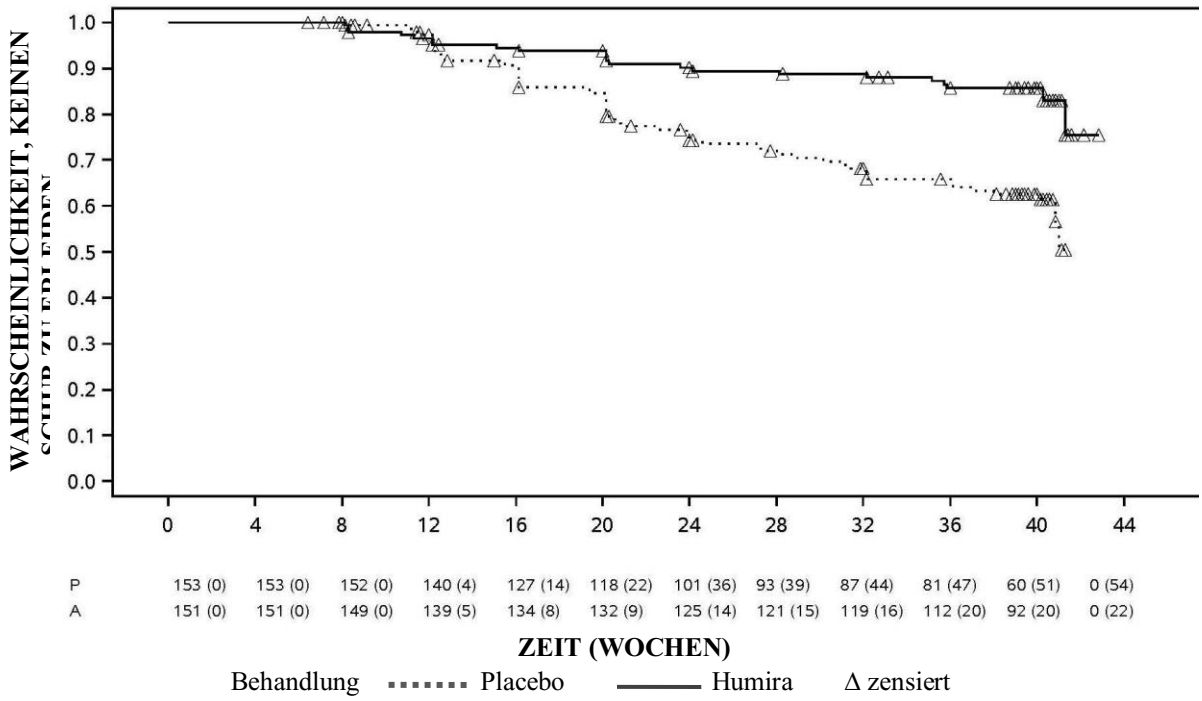
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Humira von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S-Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf ≥ 2 NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche Humira 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten (N = 305) (ASDAS < 1,3 in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche Humira 40 mg (n = 152) oder Placebo (n = 153). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit Humira 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als ASDAS ≥ 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter Humira im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %, p < 0,001) (Abbildung 1).

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Humira (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit Humira ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender Humira-Behandlung gegenüber Patienten, die Humira abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

Tabelle 14

Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II

Doppelblinde Phase **Ansprechen in Woche 68**	**Placebo** **n = 153**	**Humira** **n = 152**
ASAS[a,b]-20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]-40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] partielle Remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Inactive Disease	33,3 %	57,2 %***
Partieller Schub[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von ≥ 1,3 aber < 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.
***, ** Statistisch signifikant mit p < 0,001 bzw. < 0,01 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo.

Psoriasis-Arthritis

Humira wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Humira jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Humira bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

Tabelle 15
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien
(*prozentualer Anteil der Patienten*)

	PsA-Studie I		PsA-Studie II	
Ansprechen	Placebo n = 162	Humira n = 151	Placebo n = 49	Humira n = 51
ACR-20				
Woche 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Woche 24	15 %	57 %***	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Woche 24	6 %	39 %***	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Woche 24	1 %	23 %***	entfällt	entfällt

*** p < 0,001 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo
* p < 0,05 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und in Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Humira oder Placebo erhielten sowie in Woche 48, als alle Patienten offen Humira erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter Gesamt-*Sharp-Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Humira reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug 0,8 ± 2,5 bei der Placebogruppe (in Woche 24) im Vergleich zu 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) bei der Humira-Gruppe (in Woche 48).

Von den mit Humira behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis in Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Humira behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer" (53 % der Studienteilnehmer), „schwer" (41 %) und „sehr schwer" (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert

des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)**
≥ PASI-75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet [b] p < 0,001; Humira vs. Placebo		

Tabelle 17
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	**Methotrexat n = 110 n (%)**	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 108 n (%)**
≥ PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a, b]
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c, d]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a, b]
[a] p < 0,001 Humira vs. Placebo [b] p < 0,001 Humira vs. Methotrexat [c] p < 0,01 Humira vs. Placebo [d] p < 0,05 Humira vs. Methotrexat			

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten (p < 0,001), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Humira-Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden,

die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden in Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Humira erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Humira-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Humira zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 18
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, Humira gegenüber Placebo					

Die mit Humira behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Humira wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Humira behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen in Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Humira behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

Tabelle 19
Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II

	Studie HS-I		**Studie HS-II**	
	Placebo	**40 mg Humira wöchentlich**	**Placebo**	**40 mg Humira wöchentlich**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen[b]	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira gegenüber Placebo
[a] Unter allen randomisierten Patienten
[b] Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.

Die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Humira-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Humira behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20
Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Humira in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten

	Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 70**	**Humira 40 mg wöchentlich n = 70**
Woche 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Woche 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Humira wöchentlich nach 12 Behandlungswochen

[b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Humira behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Humira 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Humira in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten	**MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten**

	Placebo n = 74	Humira 80/40 mg n = 75	Humira 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Humira 160/80 mg n = 159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 22
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	40 mg Humira jede zweite Woche	40 mg Humira jede Woche
Woche 26	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo

** $p < 0,02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo

[a] Von den Patienten, die Kortikosteroide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten

blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; $p = 0,031$) und UC-II-Studie (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; $p = 0,019$). In der UC-II-Studie waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-II-Studie.

Tabelle 23
Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie
(prozentualer Anteil der Patienten)

	Placebo	**Humira 40 mg jede zweite Woche**
Woche 52	**n = 246**	**n = 248**
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage [a]	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
Woche 8 und 52		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 %**
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1;
Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im *Mayo-Score* gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-*Subscore* [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;
* p < 0,05 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
** p < 0,001 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
[a] Verabreichung von Kortikosteroiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach *Partial-Mayo-Score* weiterhin in klinischer Remission.

Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*(IBDQ)-*Score*.

Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity,* BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Humira hatten.

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Humira gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Humira auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

Tabelle 24
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	**N**	**Versagen N (%)**	**Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)**	**HR[a]**	**95 %-KI für HR[a]**	**p-Wert[b]**
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b.[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

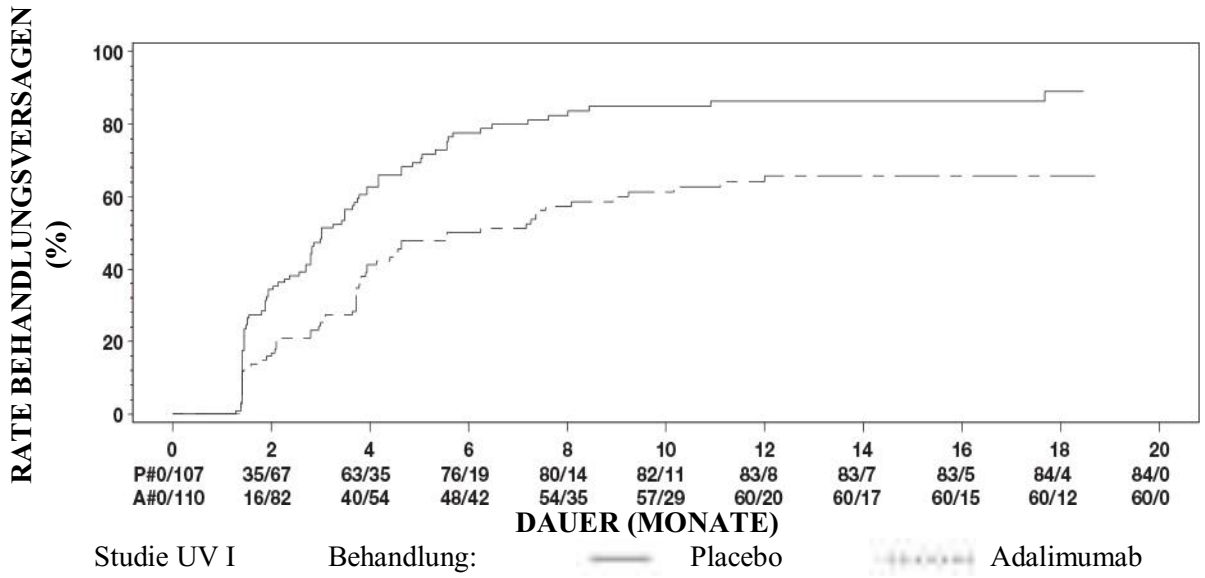
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

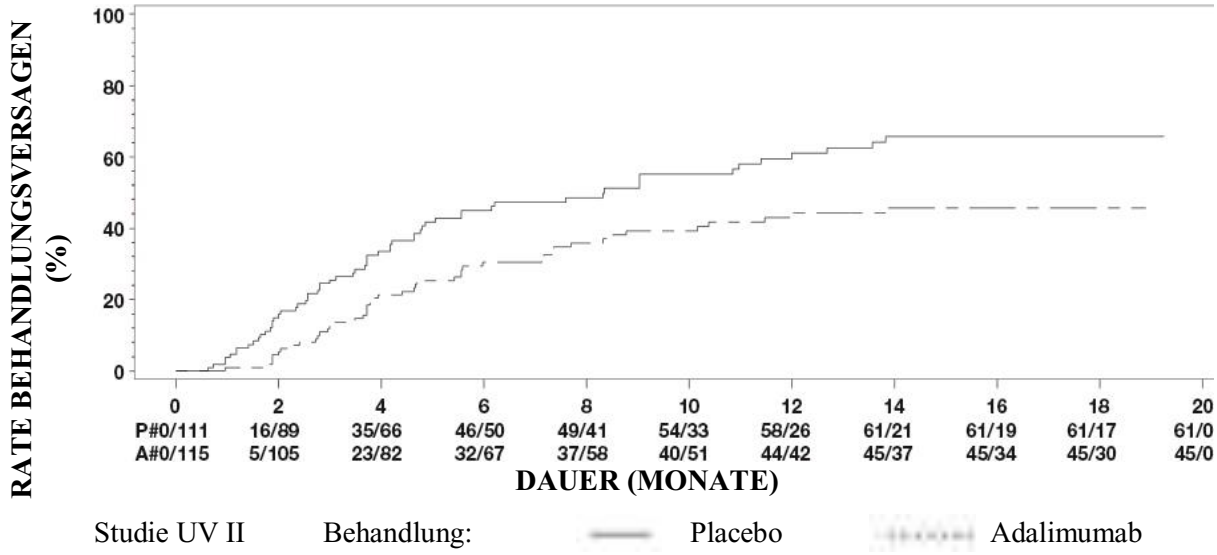
[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)





Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = HUMIRA (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und

178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome,* PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Humira aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Humira aus.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III zu rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 5,5 % (58/1 053) der mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 0,5 % (2/370) der Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 15,8 % (27/171) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 25,6 % (22/86) im Vergleich zu 5,9 % (5/85) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat. Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt oder 4 Jahre und älter waren und weniger als 15 kg wogen, wurden bei 7 % (1/15) der Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert, wobei diesem einen Patienten gleichzeitig Methotrexat verabreicht wurde.

Bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 10,9 % (5/46) der Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,6 % (3/22) im Vergleich zu 8,3 % (2/24), wenn Adalimumab zusätzlich zu Methotrexat verwendet wurde.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis wurden bei 8 von 152 Patienten (5,3 %), die durchgehend mit Adalimumab behandelt wurden, Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 erwachsenen Psoriasispatienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Bei 5 von 38 Patienten (13 %) mit pädiatrischer Psoriasis, die als Monotherapie mit 0,8 mg Adalimumab/kg behandelt wurden, wurden Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa wurden bei 10 von 99 Patienten (10,1 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem pädiatrischem Morbus Crohn betrug unter der Behandlung mit Adalimumab die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern 3,3 %.

Bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis wurden bei 4,8 % der Patienten (12/249) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver pädiatrischer Colitis ulcerosa betrug die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern unter Behandlung mit Adalimumab 3 %.

Da die Immunogenitätsanalysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Kinder und Jugendliche

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m^2 bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Humira jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und

minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Humira (24 mg/m^2 bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Tabelle 26
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie

Studienarm	**MTX**		**Ohne MTX**	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Humira/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Humira während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Humira und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Humira-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Humira in Kombination mit MTX

empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Humira empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Humira/m^2 Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m^2 (KOF) bis zu maximal 40 mg Humira. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Humira-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Humira-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Humira wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Humira-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

Tabelle 27
Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16

	MTX[a] n = 37	Humira 0,8 mg/kg jede zweite Woche n = 38
PASI-75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: erscheinungsfrei/minimal[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = Methotrexat [b] p = 0,027; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] p = 0,083; Humira 0,8 mg/kg *versus* MTX		

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Humira-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

Tabelle 29
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95	p-Wert*
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

Tabelle 30
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert[1]
Abgesetzte Kortikosteroide	**n = 33**	**n = 38**	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

[2] Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

[3] definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Humira: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Humira in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Humira in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

<u>*Ergebnisse zur Wirksamkeit*</u>

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Humira-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31
Klinische Remission nach PMS in Woche 8

	Humira[a] **Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30	**Humira[b,c]** **Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.		

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Humira doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

Tabelle 32
Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52

	Humira[a] **Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31	**Humira[b]** **Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [b] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich [c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten		

Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

Tabelle 33
Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI

	Woche 8	
	Humira[a] **Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30	**Humira[b,c]** **Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Woche 52	
	Humira[d] **Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31	**Humira[e]** **Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [e] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten. Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.	

Von den mit Humira behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

Lebensqualität

In den mit Humira behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

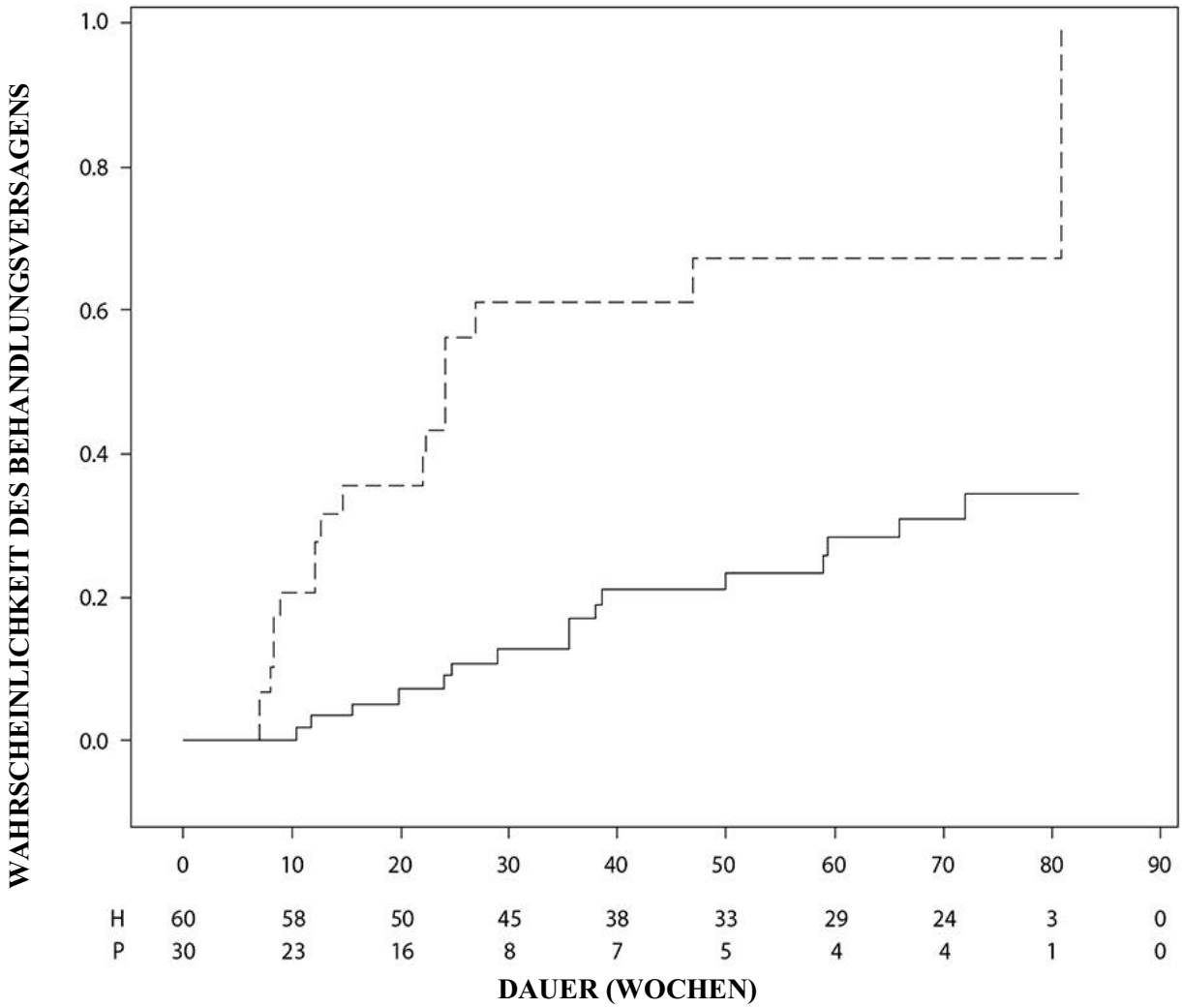
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Humira behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Behandlung - - - - Placebo ——— Adalimumab
Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); H = HUMIRA (Anzahl Risikopatienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m^2 erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m^2 (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere (± SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Nachdem Kinder und Jugendliche mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg Humira in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg in Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. In Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren

(±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die in Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen in Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab in Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie Kinder und Jugendliche mit MC und CU ≥ 40 kg).

<u>Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kindern und Jugendlichen</u>

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von

etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Humira-Fertigspritze bzw. ein einzelner Humira-Fertigpen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze oder der Pen müssen vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigspritze (0,4 ml sterile Lösung) mit 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigspritzen (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigspritzen (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigspritzen (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten enthält eine vorgefüllte Spritze. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) und hat einen Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und eine Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigpen (0,4 ml sterile Lösung) mit 2 Alkoholtupfern in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigpens (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigpens (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigpens (0,4 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Aufmachungen oder Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 80 mg Adalimumab.

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml enthält 80 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Humira wird angewendet zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Humira-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden.

Die Gabe von Kortikosteroiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Humira behandelt werden und nur unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Psoriasis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Für die Erhaltungsdosis steht Humira 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierung unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosierung anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die empfohlene Dosis von Humira für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15. Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von

40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit Humira 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Humira abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf Humira 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Einige Patienten, bei deren Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierung auf Humira 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Für die Erhaltungsdosis steht Humira 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Humira als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Humira kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Humira ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren wurden für die Indikation Plaque-Psoriasis untersucht. Die empfohlene Dosis von Humira beträgt maximal 40 mg je Dosis.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Humira bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Humira beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf Humira 40 mg jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Humira weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Humira täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Humira nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 1). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 1
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Gewicht des Patienten	**Anfangsdosis**	**Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4**
< 40 kg	• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden: • 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosierung profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 2). Humira wird subkutan injiziert.

Tabelle 2
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4*
< 40 kg	• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg) und • 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)	• 40 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und • 80 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg innerhalb eines Tages)	• 80 mg jede zweite Woche

* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Humira behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Humira bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 3). Humira wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Humira ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

Tabelle 3
Humira-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Humira-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Humira-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Humira auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Art der Anwendung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Humira ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von

Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

Andere opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Humira abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Humira-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien mit TNF-Antagonisten wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei

Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler.

Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF-α-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Humira während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Humira wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Humira behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Humira-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse" darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Tabelle 4
Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1)]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie[1)]
	Nicht bekannt	hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose[1)], Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie[1)]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle[1)], Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)]
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt[1)], Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie[1)], interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss[1)]
	Selten	Lungenfibrose[1)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation[1)]
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B[1)], Autoimmunhepatitis[1)]
	Nicht bekannt	Leberversagen[1)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)], Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasis (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie[1)], Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-Syndrom[1)], Angioödem[1)], kutane Vaskulitis[1)], lichenoide Hautreaktion[1)]
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Selten	lupusähnliches Syndrom[1)]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Gelegentlich	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle) Brustschmerzen, Ödeme, Fieber[1)] Entzündung
Untersuchungen*	Häufig Nicht bekannt	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase Gewichtszunahme[2)]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Humira behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Humira.

Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während der Studien mit Humira bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an Kindern und Jugendlichen wurden bei 77 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis wurden bei 60 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome

mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Humira behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Hepatobiliäre Ereignisse

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Humira ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Humira kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen

untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Humira (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Humira behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Humira bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC_{50} von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt. Die Schmerzen an der Injektionsstelle von Humira 40 mg/0,4 ml wurden in zwei randomisierten, einfachblinden, zweiphasigen Crossover-Studien mit aktiver Kontrolle beurteilt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Humira/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Humira erhielten.

In den RA-Studien VI und VII wurden jeweils 60 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht, die ≥ 18 Jahre alt waren. Die in die Studien aufgenommenen Patienten wendeten entweder aktuell Humira 40 mg/0,8 ml an und stuften ihre Schmerzen an der Injektionsstelle als mindestens 3 cm (auf einer visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm) ein oder waren bisher nicht mit Biologika behandelt und begannen eine Behandlung mit Humira 40 mg/0,8 ml. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Einzeldosis Humira 40 mg/0,8 ml oder Humira 40 mg/0,4 ml, gefolgt von einer Einzelinjektion der jeweils anderen Behandlung bei der nächsten Dosisverabreichung.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst. Der primäre Endpunkt bei den Studien VI und VII waren die anhand einer VAS von 0 bis 10 cm gemessenen Schmerzen an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I[a]**		RA-Studie II[a]**		RA-Studie III[a]**	
	Placebo/MTX[c] n = 60	Humira[b]/MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Humira[b] n = 113	Placebo/MTX[c] n = 200	Humira[b]/MTX[c] n = 207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
[b] 40 mg Humira jede zweite Woche
[c] MTX = Methotrexat
**p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Humira 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6
ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
ACR-20						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR-50						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR-70						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Humira-40-mg-Gruppe alle zwei Wochen randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 [CRP] < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Humira-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Humira ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Humira-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Humira-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 7).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von

0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

Tabelle 7
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b])	p-Wert
Gesamt-*Sharp-Score*	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Erosion Score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN[d] Score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira n = 274 (95 % Konfidenz-intervall)	Humira/MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall)	p-Wert[a]	p-Wert[b]	p-Wert[c]
Gesamt-*Sharp-Score*	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7 - 4,7)	1,7 (1,0 - 2,4)	0,8 (0,4 - 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; $p < 0,001$) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; $p < 0,002$ bzw. 44,5 %; $p < 0,001$).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter

Humira-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Humira und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Schmerzen an der Injektionsstelle

Bei den gepoolten Crossover-RA-Studien VI und VII wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schmerzen an der Injektionsstelle direkt nach Dosisverabreichung zwischen Humira 40 mg/0,8 ml und Humira 40 mg/0,4 ml festgestellt (mittlerer VAS-Wert 3,7 cm gegenüber 1,2 cm, Skala 0 bis 10 cm, $p < 0,001$). Dies stellt eine Reduktion der Schmerzen an der Injektionsstelle im Median um 84 % dar.

Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer" (53 % der Studienteilnehmer), „schwer" (41 %) und „sehr schwer" (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht" (< 1 %), „mittelschwer" (48 %), „schwer" (46 %) und „sehr schwer" (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9
Psoriasisstudie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 398 n (%)	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)**
≥ PASI-75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet [b] $p < 0,001$; Humira vs. Placebo		

Tabelle 10
Psoriasisstudie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo **n = 53** **n (%)**	**Methotrexat** **n = 110** **n (%)**	**Humira 40 mg jede zweite Woche** **n = 108** **n (%)**
≥ PASI-75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI-100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: erscheinungsfrei/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] $p < 0,001$ Humira vs. Placebo
[b] $p < 0,001$ Humira vs. Methotrexat
[c] $p < 0,01$ Humira vs. Placebo
[d] $p < 0,05$ Humira vs. Methotrexat

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Humira-Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden in Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Humira erhielten, den PGA „erscheinungsfrei" oder „fast erscheinungsfrei" für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Humira *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Humira erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Humira (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Humira-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 11). Humira zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

Tabelle 11
Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Humira 40 mg alle 2 Wo. n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, Humira gegenüber Placebo					

Die mit Humira behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Humira erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Humira wöchentlich, 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Humira wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Humira behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen in Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 12). Bei den mit Humira behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

Tabelle 12
Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II

	Studie HS-I		**Studie HS-II**	
	Placebo	**40 mg Humira wöchentlich**	**Placebo**	**40 mg Humira wöchentlich**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen[b]	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, Humira gegenüber Placebo

[a] Unter allen randomisierten Patienten

[b] Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.

Die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Humira-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Humira behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13
Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Humira in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten

	Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73	**Humira 40 mg jede zweite Woche n = 70**	**Humira 40 mg wöchentlich n = 70**
Woche 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Woche 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Humira wöchentlich nach 12 Behandlungswochen
[b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Humira behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Humira 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Humira in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Humira wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

Morbus Crohn

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in

Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			**MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten**	
	Placebo **n = 74**	**Humira 80/40 mg** **n = 75**	**Humira 160/80 mg** **n = 76**	**Placebo** **n = 166**	**Humira 160/80 mg** **n = 159**
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 15 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Tabelle 15
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens
(Prozent der Patienten)

	Placebo	**40 mg Humira jede zweite Woche**	**40 mg Humira jede Woche**
Woche 26	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0{,}001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
** $p < 0{,}02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Humira *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Kortikosteroide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse

wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; p = 0,031) und UC-II-Studie (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo; p = 0,019). In der UC-II-Studie waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-II-Studie.

Tabelle 16
Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie (prozentualer Anteil der Patienten)

	Placebo	**Humira 40 mg jede zweite Woche**
Woche 52	**n = 246**	**n = 248**
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage [a]	6 % (n = 140)	13 % * (n = 150)
Woche 8 und 52		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 %**
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1;
Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im *Mayo-Score* gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-*Subscore* [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;
* p < 0,05 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
** p < 0,001 für Humira *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile
[a] Verabreichung von Kortikosteroiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach *Partial-Mayo-Score* weiterhin in klinischer Remission.

Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in

der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*(IBDQ)-*Score*.

Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity,* BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Humira hatten.

Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Humira gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 17). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Humira auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 1).

Tabelle 17
Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II

Auswertung Behandlung	**N**	**Versagen N (%)**	**Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)**	**HR[a]**	**95 %-KI für HR[a]**	**p-Wert[b]**
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--

Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b.[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

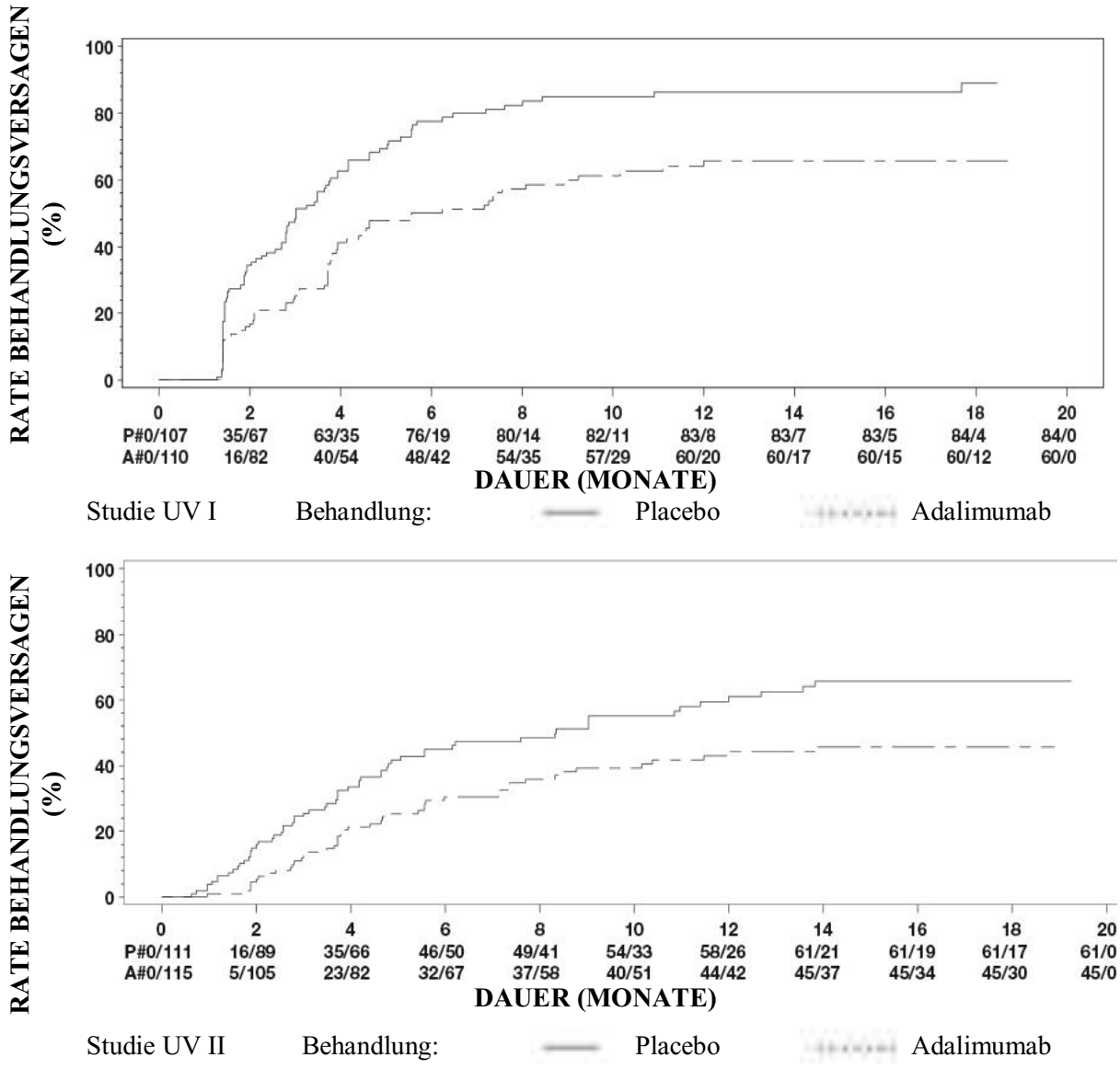
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = HUMIRA (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden

statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome,* PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Humira aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Humira aus.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der Studien I, II und III zu rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 5,5 % (58/1 053) der mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 0,5 % (2/370) der Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexat-Behandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 erwachsenen Psoriasispatienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa wurden bei 10 von 99 Patienten (10,1 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem pädiatrischem Morbus Crohn betrug unter der Behandlung mit Adalimumab die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern 3,3 %.

Bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis wurden bei 4,8 % der Patienten (12/249) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver pädiatrischer Colitis ulcerosa betrug die Rate der Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern unter Behandlung mit Adalimumab 3 %.

Da die Immunogenitätsanalysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Kinder und Jugendliche

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Es gibt keine klinischen Studien mit Humira bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Humira-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18
Erhaltungsdosis

Patientengewicht	**Niedrige Dosis**	**Standarddosis**
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 19 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 20.

Tabelle 19
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93	**Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95**	**p-Wert***
Woche 26			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
Woche 52			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

Tabelle 20
Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen
Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	**Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche**	**p-Wert[1]**
Abgesetzte Kortikosteroide	**n = 33**	**n = 38**	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Absetzen von Immunsuppressiva[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

1 p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis
2 Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte
3 definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-

Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Humira: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Humira in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Humira in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Humira-Induktionstherapie sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21
Klinische Remission nach PMS in Woche 8

	Humira[a] **Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30	**Humira[b,c]** **Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.
Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Humira doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 22).

Tabelle 22
Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52

	Humira[a] **Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31	**Humira[b]** **Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [b] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich [c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.		

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 23).

Tabelle 23
Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI

	Woche 8

	Humira[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1 n = 30	**Humira[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Woche 52	
	Humira[d] Maximal 40 mg jede zweite Woche n = 31	**Humira[e] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [b] Humira 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [c] Ohne Patienten unter offener Humira-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche [e] Humira 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten. Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.		

Von den mit Humira behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

Lebensqualität

In den mit Humira behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die

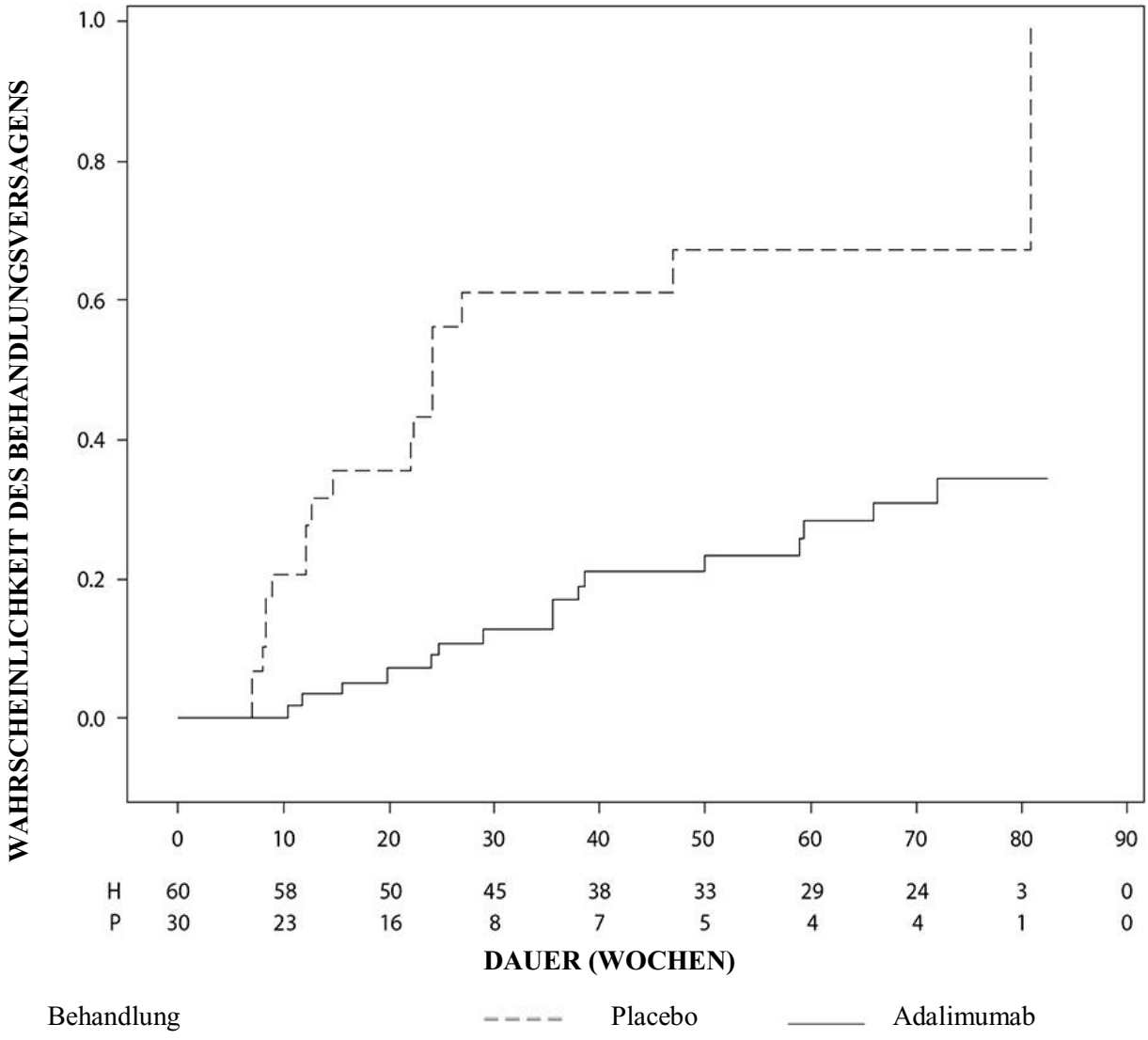
Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 2, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Humira behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); H = HUMIRA (Anzahl Risikopatienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg Humira in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg in Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. In Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die in Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen in Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab in Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen Kindern und Jugendlichen (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie Kinder und Jugendliche mit MC und CU ≥ 40 kg).

Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kindern und Jugendlichen

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC_{50}) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI-75 bzw. die PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI-75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC_{50} von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Humira-Fertigspritze bzw. ein einzelner Humira-Fertigpen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze oder der Pen müssen vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch mit einem Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und einer Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigspritze (0,8 ml sterile Lösung) mit 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten enthält eine vorgefüllte Spritze. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) und hat einen Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und eine Nadel mit Nadelkappe (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:
- 1 Fertigpen (0,8 ml sterile Lösung) mit 2 Alkoholtupfern in einer Blisterpackung.
- 3 Fertigpens (0,8 ml sterile Lösung) mit 4 Alkoholtupfern in einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Aufmachungen oder Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

und

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

und

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapur 637377

und

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapur 637022

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURS)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Die Patientenpässe (für Erwachsene und für Kinder) enthalten die folgenden Hauptelemente:

- Infektionen, einschließlich Tuberkulose
- Krebserkrankungen
- Störungen des Nervensystems
- Impfungen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGSPRITZE 20 MG/0,2 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,2 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigspritzen
2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/022

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGSPRITZE 20 MG/0,2 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGSPRITZE 20 MG/0,2 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 20 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg/0,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG (DURCHSTECHFLASCHE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine 0,8 ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Enthält zwei Faltschachteln, jeweils nur zur einmaligen Anwendung
Jede Faltschachtel enthält:
1 Durchstechflasche
1 sterile Injektionsspritze
1 sterile Nadel
1 sterilen Adapter für die Durchstechflasche
2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ARTDER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (DURCHSTECHFLASCHE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine 0,8 ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche
1 sterile Injektionsspritze
1 sterile Nadel
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche
2 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg/0,8 ml Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur einmaligen Anwendung

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine 0,8-ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze
1 Alkoholtupfer

2 Fertigspritzen
2 Alkoholtupfer

4 Fertigspritzen
4 Alkoholtupfer

6 Fertigspritzen
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML MIT NADELSCHUTZ)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine 0,8 ml-Fertigspritze mit Nadelschutz enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze
1 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Mit Nadelschutz

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML MIT NADELSCHUTZ)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Mit Nadelschutz

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML MIT NADELSCHUTZ)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGPEN 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen
2 Alkoholtupfer

2 Fertigpens
2 Alkoholtupfer

4 Fertigpens
4 Alkoholtupfer

6 Fertigpens
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGPEN 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGPEN 40 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine 0,4-ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze
1 Alkoholtupfer

2 Fertigspritzen
2 Alkoholtupfer

4 Fertigspritzen
4 Alkoholtupfer

6 Fertigspritzen
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

40 mg/0,4 ml

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGPEN 40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen
2 Alkoholtupfer

2 Fertigpens
2 Alkoholtupfer

4 Fertigpens
4 Alkoholtupfer

6 Fertigpens
6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.
Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGPEN 40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

40 mg/0,4 ml

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGPEN 40 MG/0,4 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 mg/0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGSPRITZE 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze
1 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGSPRITZE 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGSPRITZE 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 80 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

80 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (FERTIGPEN 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen
2 Alkoholtupfer

3 Fertigpens
4 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLSERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEIS FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

humira 80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDULLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSSFOLIE BLISTERPACKUNG (FERTIGPEN 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (FERTIGPEN 80 MG/0,8 ML)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Humira 80 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

80 mg/0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

TEXT FÜR „ERINNERUNGSAUFKLEBER“ (IN DER ORIGINALVERPACKUNG ENTHALTEN)

Humira

Zur Erinnerung markieren Sie in Ihrem Kalender den Termin für die nächste Dosis mit den beigefügten Aufklebern.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung Ihres Kindes mit Humira beachten sollten. Sie oder Ihr Kind sollten diesen **Patientenpass** mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bemerkt, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie Humira gespritzt wird

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen
- Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u>

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die üblicherweise das erste Mal in der Kindheit auftritt.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Humira zusammen mit Methotrexat oder allein angewendet werden soll.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen.

Humira wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Humira wird angewendet, um die schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die Anzeichen und Symptome der Erkrankung zu mindern.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die Anzeichen und Symptome der Erkrankung zu mindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira bei Ihrem Kind beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Ihr Kind allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Ihr Kind an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt ist (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden Ihres Kindes berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

Allergische Reaktionen

- Sollte Ihr Kind allergische Reaktionen bekommen mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie Ihrem Kind kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Ihr Kind eine Infektion hat, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor mit der Humira-Behandlung begonnen wird; auch dann, wenn Ihr Kind die Infektion schon länger hat, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihr Kind Probleme mit seiner Lunge hat. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen:
    - Tuberkulose
    - Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden
    - Blutvergiftung

  Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise sagen, dass die Anwendung von Humira für eine bestimmte Zeit unterbrochen werden soll.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Ihr Kind sich in Regionen aufhält oder in Regionen reist, in denen Pilzerkrankungen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit Infektionen gehabt hat, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn es andere Krankheiten gehabt hat, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Ihr Kind und sein Arzt sollten daher besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während es mit Humira behandelt wird. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihr Kind Anzeichen von Infektionen entwickelt wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme.

Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in dem **Patientenpass** Ihres Kindes dokumentiert werden.

    - Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder in engem Kontakt mit jemandem war, der Tuberkulose hatte. Wenn Ihr Kind eine aktive Tuberkulose hat, darf Humira nicht angewendet werden.
    - Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Ihr Kind eine Behandlung zur Vorbeugung gegen Tuberkulose bekommen hat.
    - Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten. Anzeichen einer Tuberkulose können z. B. sein: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber.

<u>Hepatitis B</u>

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn Sie glauben, dass es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion hat.
    - Ihr Arzt sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Humira dazu führen, dass eine HBV-Infektion wieder ausbricht.
    - In einigen seltenen Fällen, besonders wenn Ihr Kind zusätzlich weitere Arzneimittel anwendet, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

<u>Operationen oder Zahnbehandlungen</u>

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung Ihres Kindes über dessen Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

<u>Demyelinisierende Erkrankungen</u>

- Wenn Ihr Kind gerade eine Erkrankung entwickelt oder bereits hat, die die Schicht um die Nervenzellen beeinflusst (wie z. B. multiple Sklerose), wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihr Kind Humira anwenden bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Ihr Kind schlechter sieht, wenn sich seine Arme oder Beine kraftlos anfühlen oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

<u>Impfungen</u>

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden.

    - Besprechen Sie jede Impfung Ihres Kindes vorher mit Ihrem Arzt.
    - Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle für ihr Alter festgelegten Impfungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
    - Wenn Ihr Kind Humira erhielt, während es schwanger war, kann für seinen Säugling bis zu 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die innerhalb der Schwangerschaft verabreicht wurde, ein erhöhtes Infektionsrisiko bestehen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Neugeborenen und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen,

dass Ihr Kind während seiner Schwangerschaft Humira bekommen hat, sodass diese darüber entscheiden können, ob der Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Wenn Ihr Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Humira behandelt wird, muss seine Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, Ihren Arzt darüber zu informieren, wenn Ihr Kind schwere Herzleiden hat oder gehabt hat. Wenn Ihr Kind neue oder sich verschlechternde Anzeichen einer Herzschwäche entwickelt (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Ihr Kind Humira weiterhin erhalten sollte.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von bestimmten Blutzellen vermindert sein. Diese Blutzellen helfen dem Körper Ihres Kindes bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden. Wenn Ihr Kind anhaltendes Fieber bekommt oder schwache blaue Flecke oder wenn es sehr leicht blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten.
    - Im Vergleich zu Menschen ohne Rheuma können Patienten, die seit langer Zeit eine schwerere rheumatoide Arthritis haben, ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder Leukämie zu bekommen. Ein Lymphom ist eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, Leukämie ist eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft.
    - Wenn Ihr Kind Humira anwendet, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In Ausnahmefällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt.
    - Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnimmt.
    - Bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, wurden Fälle von Hauttumoren beobachtet. Unter diesen Tumoren waren keine Melanome.
    - Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Ihr Kind COPD hat oder ein starker Raucher ist, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Ihr Kind geeignet ist.

Autoimmunerkrankung

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Anzeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder die Einnahme anderer Arzneimittel beabsichtigt wird.

Ihr Kind darf Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die folgende Wirkstoffe enthalten, da hier ein schwerwiegendes Infektionsrisiko besteht:
- Anakinra
- Abatacept

Humira kann zusammen angewendet werden mit:
- Basistherapeutika (wie z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen)
- Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Ihr Kind sollte eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Ihr Kind schwanger ist, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie den Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Ihr Kind während der Schwangerschaft Humira erhält, kann bei dem Säugling ein erhöhtes Risiko bestehen, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung des Säuglings dessen Ärzte und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Humira während der Schwangerschaft angewendet wurde. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit Ihres Kindes und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Humira in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Ihr Kind eine andere Dosierung benötigt.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Keine
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Gewicht von 40 kg oder mehr	80 mg als Anfangsdosis, nach zwei Wochen werden 40 mg verabreicht. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der behandelnde Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Der behandelnde Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und	40 mg als Anfangsdosis, danach zwei Wochen später	Der behandelnde Arzt kann die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede

einem Gewicht unter 40 kg	20 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der behandelnde Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	Woche erhöhen.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Humira gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 „Wie Humira gespritzt wird“.

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Humira versehentlich häufiger gespritzt wurde, als der Arzt verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber, dass Ihr Kind eine erhöhte Menge angewendet hat. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal bei Ihrem Kind eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihrem Kind die darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen der Erkrankung Ihres Kindes können zurückkehren, wenn die Behandlung mit Humira abgebrochen wird.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppeltsehen
- Schwäche in Armen oder Beinen
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)

- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumoren
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen)
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)

- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft
- Melanom
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Nervenerkrankungen (Neuropathie)
- Schlaganfall
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch
- Hepatitis
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag)

- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie die Fertigspritze einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie die Spritze in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie die Humira-Fertigspritze aussieht und Inhalt der Packung

Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird als sterile Lösung von 20 mg Adalimumab in 0,2 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung.

Jede Packung enthält 2 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und 2 Alkoholtupfer.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

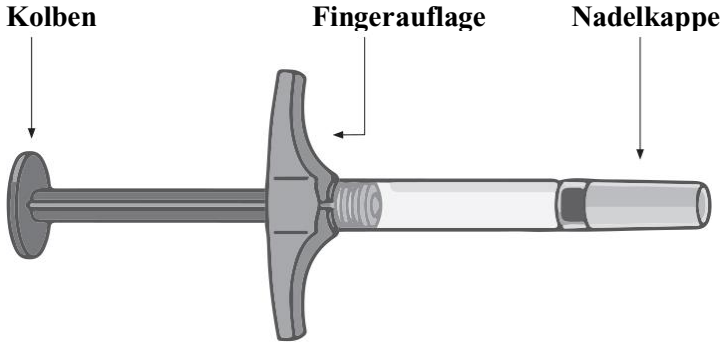
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

7. Wie Humira gespritzt wird

- In der nachfolgenden Anleitung wird erklärt, wie Sie Ihrem Kind Humira mit der Fertigspritze subkutan spritzen. Lesen Sie zuerst die gesamte Anleitung sorgfältig durch und folgen Sie ihr dann Schritt für Schritt.
- Ihr Arzt, einer seiner Mitarbeiter oder der Apotheker weist Sie ebenfalls ein und zeigt und erklärt Ihnen, wie man Humira spritzt.
- Versuchen Sie nicht, Ihrem Kind Humira zu spritzen, bis Sie auch wirklich sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird.
- Nach einer fachkundigen Einweisung durch Ihren Arzt oder dessen Mitarbeiter kann sich Ihr Kind Humira selbst spritzen oder sich die Injektion von einer anderen Person geben lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.
- Verwenden Sie eine Fertigspritze immer nur für eine Injektion.

Die Humira-Fertigspritze



Verwenden Sie die Fertigspritze nicht und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn

- die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist, oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen
- das Verfalldatum abgelaufen ist
- die Fertigspritze eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war

- die Fertigspritze heruntergefallen oder beschädigt ist.

Sie dürfen die Nadelkappe erst unmittelbar vor der Injektion entfernen. Bewahren Sie Humira für Kinder unzugänglich auf.

SCHRITT 1

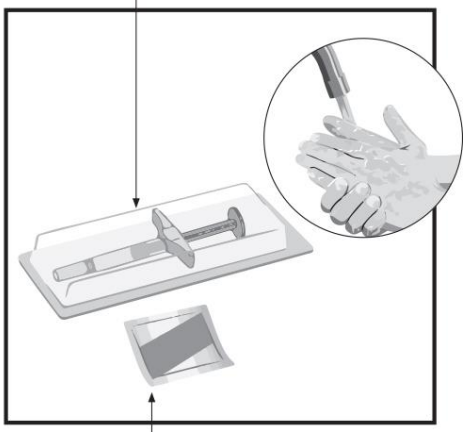
Nehmen Sie Humira aus dem Kühlschrank.

Lassen Sie Humira für **15 bis 30 Minuten** bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie es spritzen.

- Die Nadelkappe darf in dieser Zeit **nicht** entfernt werden.
- Humira darf **nicht** auf eine andere Art und Weise erwärmt werden. Lassen Sie Humira für 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen.

SCHRITT 2

Fertigspritze



Alkoholtupfer

Überprüfen Sie das Verfalldatum. Sie dürfen die Fertigspritze nach diesem Datum **nicht** mehr verwenden.

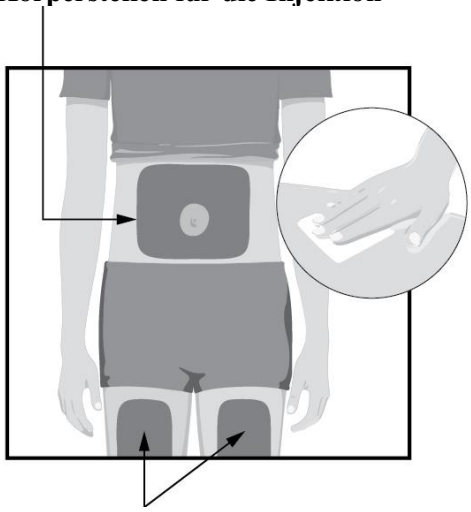
Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit

- eine Humira-Fertigspritze
- einen Alkoholtupfer

Waschen und trocknen Sie sich gründlich die Hände.

SCHRITT 3

Körperstellen für die Injektion



Körperstellen für die Injektion

Wählen Sie die Körperstelle aus, in die Sie spritzen möchten:

- die Vorderseite der Oberschenkel Ihres Kindes oder
- eine Stelle am Bauch Ihres Kindes, die mindestens 5 cm von seinem Nabel entfernt ist.
- Die Stelle sollte mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt sein.

Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.

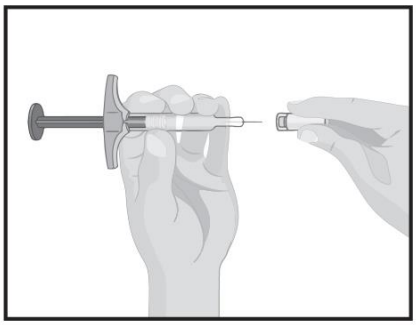
- Spritzen Sie **nicht** durch Kleidung.
- Spritzen Sie **nicht** in Körperstellen, die weh tun, oder an denen die Haut gerötet, verhärtet oder vernarbt ist oder an denen sich ein Bluterguss, Dehnungsstreifen oder Plaque-Psoriasis befindet.

SCHRITT 4

Halten Sie die Fertigspritze in einer Hand.

Prüfen Sie die Flüssigkeit in der Fertigspritze.

- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar und farblos ist.



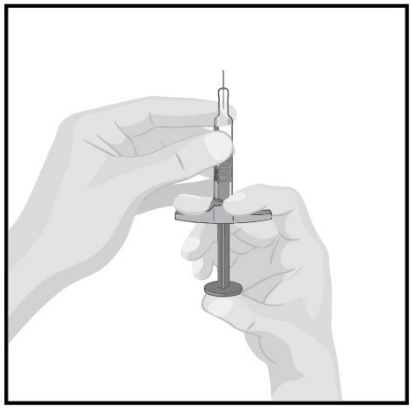
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie heruntergefallen ist oder beschädigt wurde.

Ziehen Sie mit der anderen Hand vorsichtig die Nadelkappe gerade von der Nadel ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe nicht wieder aufsetzen.

- Berühren Sie die Nadel **nicht** und achten Sie darauf, dass sie auch keine Gegenstände berührt.

SCHRITT 5

Halten Sie die Fertigspritze mit der Nadel nach oben.



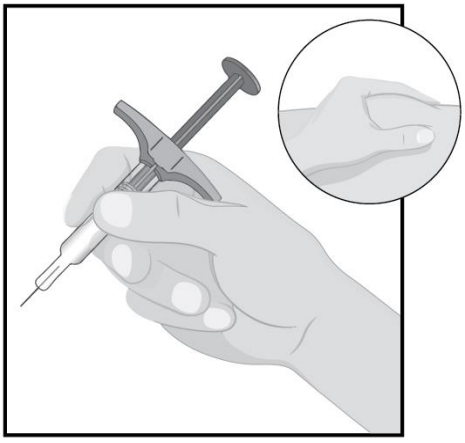
- Halten Sie die Spritze mit einer Hand auf Augenhöhe, damit Sie die Luft in der Spritze sehen können.

Drücken Sie den Kolben langsam, um die Luft durch die Nadel herauszudrücken.

- Es ist normal, wenn an der Nadelspitze ein Tropfen Flüssigkeit zu sehen ist.

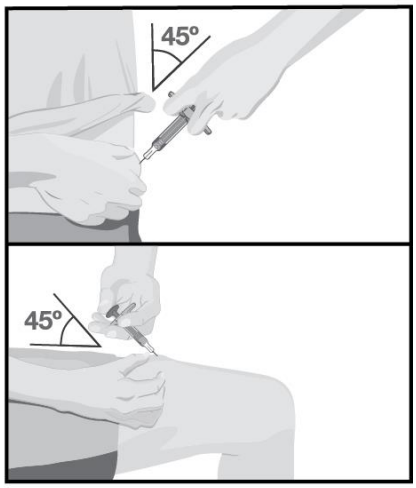
SCHRITT 6

Halten Sie den Spritzenkörper wie einen Stift zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand.



Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche Ihres Kindes mit der freien Hand, drücken Sie diese behutsam etwas zusammen und halten Sie sie fest.

SCHRITT 7

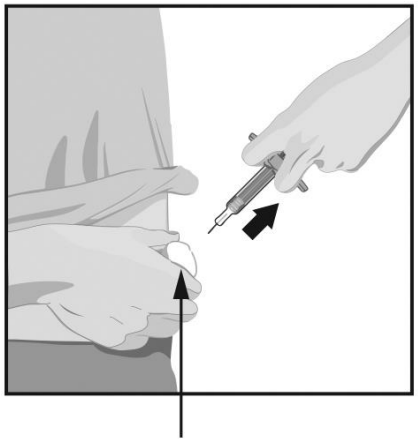


Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel von ca. 45 Grad vollständig in die Haut.

- Sobald die Nadel eingedrungen ist, lassen Sie die festgehaltene Haut los.

Drücken Sie den Kolben langsam ganz herunter, bis die gesamte Flüssigkeit injiziert wurde und die Spritze leer ist.

SCHRITT 8



Wenn die Injektion beendet ist, ziehen Sie die Nadel langsam aus der Haut und halten dabei die Spritze weiterhin im selben Winkel.

Nach Beendigung der Injektion drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull auf die Injektionsstelle.

- **Nicht** über die Injektionsstelle reiben.
- Es ist normal, wenn die Stelle leicht blutet.

SCHRITT 9

Werfen Sie die benutzte Fertigspritze in einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers. Sie dürfen die Kappe **auf keinen Fall** erneut auf die Spritze setzen.

- Werfen Sie die benutzte Fertigspritze **nicht** in den Wertstoff- oder Haushaltsmüll.
- Bewahren Sie die Spritze und den speziellen Abfallbehälter **immer** für Kinder unzugänglich auf.

Die Nadelkappe, der Alkoholtupfer, der Wattebausch/das Stück Mull, die Blisterpackung und der Umkarton können in den Haushaltsmüll geworfen werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung Ihres Kindes mit Humira beachten sollten. Sie oder Ihr Kind sollten diesen Patientenpass mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bekommt, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet
1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen,
- Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen,
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen,
- Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis</u>

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira,

um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Humira wird angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa (HS) ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen (Knoten) und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird zur Behandlung von Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt. Humira kann die Anzahl der Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommt der Patient zunächst andere Arzneimittel. Wenn er nicht ausreichend auf diese Arzneimittel anspricht, erhält er Humira.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes. Humira wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die Anzeichen und Beschwerden des Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms. Humira wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Humira, um die Anzeichen und Beschwerden der Erkrankung zu vermindern.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet, um Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 2 Jahren zu behandeln, die eine chronische nicht infektiöse Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Teil des Auges haben. Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira bei Ihrem Kind beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Ihr Kind allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Ihr Kind an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt ist (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Ihr Kind ernsthafte Herzbeschwerden hatte oder hat (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes oder dem Apotheker, bevor Ihr Kind Humira anwendet.

- Sollten bei Ihrem Kind allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie Ihrem Kind kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

- Wenn Ihr Kind an einer Infektion erkrankt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn das Kind die Infektion schon länger hat oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn die Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung. Schwere Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in dem Patientenpass Ihres Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder wenn es in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Ihr Kind eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen hat. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn sich Ihr Kind in Regionen aufhält oder in Regionen reist, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litt, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn Sie denken, dass es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweist. Der Arzt Ihres Kindes sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Humira kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

- Es ist wichtig, dass Sie den Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten.

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über die Behandlung Ihres Kindes mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Wenn Ihr Kind eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose hat oder entwickelt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob es Humira erhalten bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihrem Kind zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung Ihres Kindes vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle Impfungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

- Wenn Ihr Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Humira behandelt wird, muss seine Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Ihr Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Entwickelt es neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Ihr Kind Humira weiterhin erhalten sollte.

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die dem Körper Ihres Kindes bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Ihr Kind anhaltendes Fieber bekommt, sehr leicht blaue Flecken entwickelt oder blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Ihr Kind Humira erhält, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten,

die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnimmt. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Ihr Kind COPD hat oder wenn es stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Ihr Kind geeignet ist.

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, andere Arzneimittel einzunehmen.

Humira kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Ihr Kind darf Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Ihr Kind sollte eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Ihr Kind schwanger ist, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie den Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Ihr Kind während der Schwangerschaft Humira erhält, kann bei dem Säugling ein erhöhtes Risiko bestehen, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung des Säuglings dessen Ärzte und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Humira während der Schwangerschaft angewendet wurde. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

Humira enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei".

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie beim Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich bei irgendeiner Anweisung nicht sicher sind oder wenn Sie Fragen haben. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Ihr Kind eine andere Dosierung benötigt.

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Kinder und Jugendliche mit Psoriasis

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.
Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Kinder oder Jugendliche mit Morbus Crohn

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Kinder und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg

Die übliche Dosierung von Humira beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die übliche Dosierung von Humira beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion:

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu spritzen ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Der Arzt Ihres Kindes oder dessen Mitarbeiter werden Ihnen die Technik der Injektion erklären. Sie werden Ihnen auch Anweisungen geben über die Menge, die Ihrem Kind zu verabreichen ist. Versuchen Sie nicht, Ihrem Kind eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird. Nach einer sorgfältigen Einweisung kann die Injektion von Ihnen, Ihrem Kind selbst oder von einer anderen Person, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund, verabreicht werden.

Wenn die folgenden Schritte nicht strikt, wie beschrieben, eingehalten werden, kann dies eine Verunreinigung verursachen, die zu einer Infektion bei dem Kind führen kann.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

1) Vorbereitung

- Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Menge (Volumen) kennen, die verabreicht werden soll. Wenn Sie die Menge nicht kennen, **UNTERBRECHEN SIE HIER** und wenden Sie sich an Ihren Arzt für weitere Anweisungen.
- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker. Stellen Sie den Behälter auf Ihre Arbeitsfläche.
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Nehmen Sie eine Faltschachtel aus dem Umkarton. Die Faltschachtel enthält eine Spritze, einen Adapter für die Durchstechflasche, eine Durchstechflasche, zwei Alkoholtupfer und eine Nadel. Wenn noch eine zweite Faltschachtel für eine künftige Injektion in dem Umkarton ist, stellen Sie sie sofort in den Kühlschrank zurück.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton. Verwenden Sie **KEINEN** Gegenstand der Packung nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton angegeben ist.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit. Nehmen Sie sie noch **NICHT** aus ihrer Einzelverpackung:

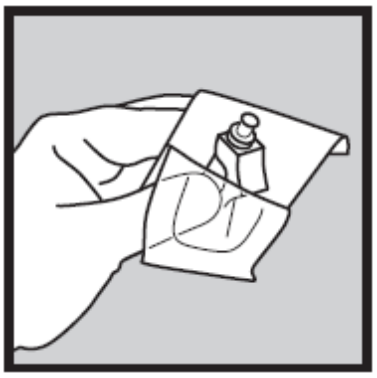
    - Eine 1-ml-Spritze (1)
    - Einen Adapter für die Durchstechflasche (2)
    - Eine Durchstechflasche mit Humira zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen für die Injektion (3)
    - Zwei Alkoholtupfer (4)
    - Eine Nadel (5)

- Humira ist eine klare und farblose Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält, verwenden Sie sie **NICHT**.

2) Vorbereitung der Humira-Dosis für eine Injektion

Allgemeine Handlungsanweisung: Beseitigen Sie den Abfall erst, wenn die Injektion abgeschlossen ist.

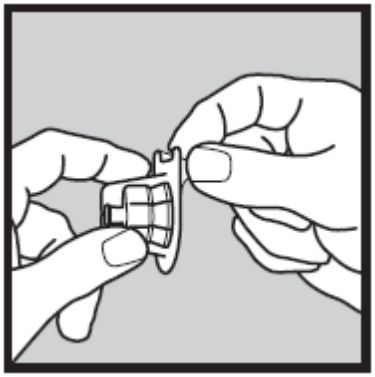
- Bereiten Sie die Nadel vor: Öffnen Sie die Verpackung ein Stück weit von dem Ende her, das dem gelben Anschlussteil der Spritze am nächsten ist. Ziehen Sie die Verpackung nur so weit auf, dass das gelbe Anschlussteil für die Spritze frei liegt. Legen Sie die Verpackung nun so ab, dass die durchsichtige Verpackungsseite nach oben zeigt.



- Drücken Sie die weiße Plastikkappe von der Durchstechflasche ab. Jetzt sehen Sie den Stopfendeckel der Durchstechflasche.

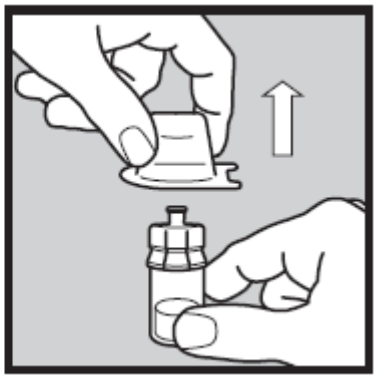
- Wischen Sie den Stopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Berühren Sie den Stopfen danach **NICHT** mehr.

- Ziehen Sie die Abdeckung von der Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche ab, aber entnehmen Sie den Adapter noch nicht.



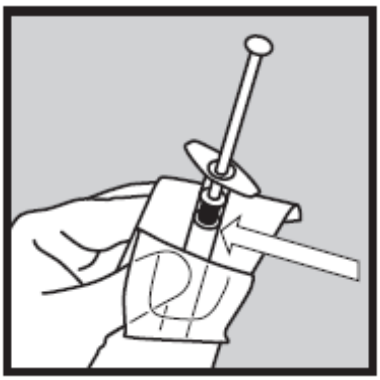
- Halten Sie die Durchstechflasche so, dass der Stopfen nach oben zeigt.
- Drücken Sie nun den Adapter mit dem durchsichtigen Verpackungsteil auf den Stopfen der Durchstechflasche, bis der Adapter einrastet.
- Wenn Sie sicher sind, dass der Adapter auf der Durchstechflasche befestigt ist, entfernen Sie die Verpackung vom Adapter.

- Stellen Sie nun die Durchstechflasche mit dem Adapter behutsam auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Passen Sie auf, dass sie nicht umfällt. Berühren Sie den Adapter für die Durchstechflasche **NICHT**.



- Bereiten Sie nun die Spritze vor: Öffnen Sie die Verpackung ein Stück weit von dem Ende her, das der weißen Kolbenstange am nächsten ist.
- Ziehen Sie die durchsichtige Verpackung gerade weit genug auf, um die weiße Kolbenstange freizulegen, aber nehmen Sie die Spritze nicht aus der Verpackung.
- Halten Sie die Spritze (zusammen mit der Verpackung) fest und ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** bis 0,1 ml über die verschriebene Dosierung hinaus heraus (Beispiel: Wenn die verschriebene Dosis 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange bis 0,6 ml). Ziehen Sie **NIE** über die Position von 0,9 ml hinaus, egal, welche Dosis verschrieben ist.
- Sie werden das Volumen in einem späteren Schritt an die verschriebene Dosis anpassen.
- Ziehen Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** vollständig aus der Spritze.

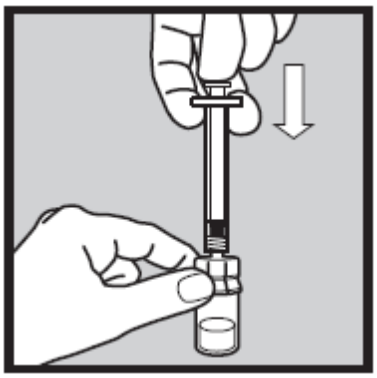
ACHTUNG: Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, können Sie die Spritze nicht mehr verwenden. Werfen Sie die Spritze dann weg und nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.



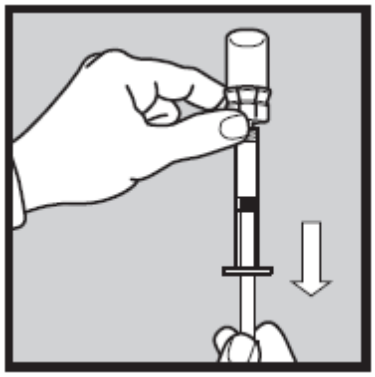
Dosis + 0,1 ml

- Halten Sie die Spritze in dem Bereich mit den Teilstrichen und ziehen Sie die Spritze aus der Verpackung. Verwenden Sie nicht die weiße Kolbenstange, um die Spritze aus der Packung zu entnehmen. Legen Sie die Spritze **NIE** ab.
- Nun halten Sie den Adapter fest und führen die Spitze der Spritze in den Adapter. Drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn mit einer Hand, bis diese fest ist. Ziehen Sie **NICHT** zu fest an.

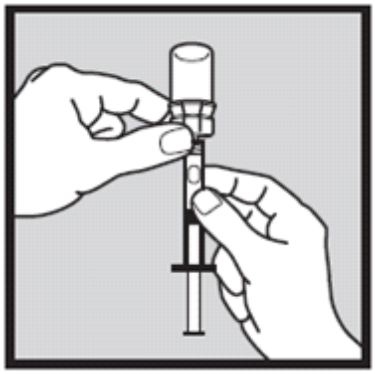
- Halten Sie jetzt die Durchstechflasche fest und drücken Sie die weiße Kolbenstange ganz in die Spritze. Dieser Schritt ist für die genaue Dosierung wichtig. Halten Sie die weiße Kolbenstange in die Spritze gedrückt und stellen Sie die Durchstechflasche mit Spritze auf den Kopf.



- Nun ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** auf 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist für die genaue Dosierung wichtig (Sie werden das Volumen in Schritt 4) Vorbereitung der Dosierung an die verschriebene Dosis anpassen). Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange auf 0,6 ml. Sie werden sehen, dass die Flüssigkeit aus der Durchstechflasche in die Spritze fließt.



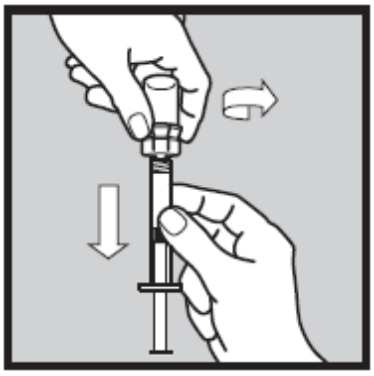
- Drücken Sie nun die weiße Kolbenstange wieder ganz hinein, um die Flüssigkeit wieder in die Durchstechflasche zurück zu drücken. Jetzt ziehen Sie noch einmal **LANGSAM** die weiße Kolbenstange über 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist wichtig für die genaue Dosierung und um Luftblasen oder Luftzwischenräume in der Flüssigkeit zu verhindern. Sie werden das Volumen in Schritt 4) Vorbereitung der Dosierung an die verschriebene Dosis anpassen.



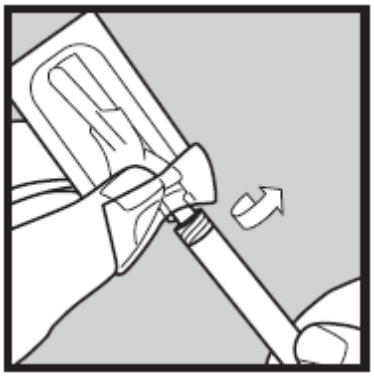
- Wenn Sie sehen, dass Luftblasen oder Luftzwischenräume in der Flüssigkeit in der Spritze verbleiben, können Sie den Vorgang bis zu dreimal wiederholen. Schütteln Sie die Spritze **NICHT**.

ACHTUNG:
Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, können Sie die Spritze nicht mehr verwenden. Werfen Sie die Spritze dann weg und nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.

- Halten Sie die Spritze in dem mit Teilstrichen versehenen Bereich aufrecht nach oben. Entfernen Sie den Adapter zusammen mit der Durchstechflasche, indem Sie den Adapter mit der anderen Hand abdrehen. Achten Sie darauf, den Adapter zusammen mit der Durchstechflasche zu entfernen. Berühren Sie **NICHT** die Spitze der Spritze.



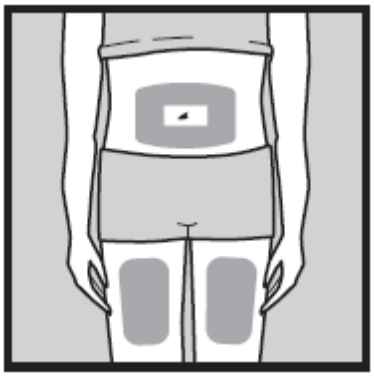
- Sollte eine große Luftblase oder ein Luftzwischenraum sichtbar sein in der Nähe der Spritzenspitze, drücken Sie **LANGSAM** die weiße Kolbenstange in die Spritze, bis Flüssigkeit gerade so in die Spritzenspitze einfließt. Drücken Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** über die Stelle der Dosierung hinaus.
- Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, dann drücken Sie den Kolben **NICHT** hinter die Stelle von 0,5 ml.
- Prüfen Sie, ob die verbleibende Flüssigkeit in der Spritze mindestens das verschriebene Dosierungsvolumen ist. Wenn das verbleibende Volumen weniger als das verschriebene Dosierungsvolumen ist, verwenden Sie die Spritze **NICHT**; nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf.
- Nehmen Sie mit Ihrer freien Hand die Verpackung mit der Nadel und halten Sie die Nadel so, dass das gelbe Anschlussteil für die Spritze nach unten zeigt.
- Halten Sie die Spritze nach oben. Führen Sie die Spritzenspitze in das gelbe Anschlussteil für die Spritze und drehen die Spritze im Uhrzeigersinn fest (wie auf dem Bild gezeigt). Die Nadel ist nun an der Spritze befestigt.



- Nehmen Sie jetzt die Nadelverpackung weg, aber entfernen Sie noch **NICHT** die durchsichtige Nadelhülse.
- Legen Sie die Spritze auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Machen Sie sofort mit der Vorbereitung der Injektionsstelle und der Vorbereitung der Dosierung weiter.

3) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus. Verwenden Sie **NICHT** dieselbe Stelle, die für die letzte Injektion verwendet wurde.
- Die neue Injektionsstelle sollte mindestens einen Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle haben.

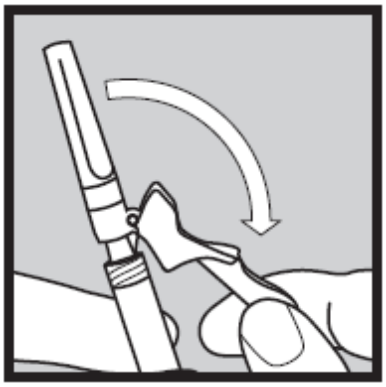


- Spritzen Sie **NICHT** in Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt. Sie sollten daher Ihren Arzt aufsuchen, falls solche Stellen vorhanden sind.

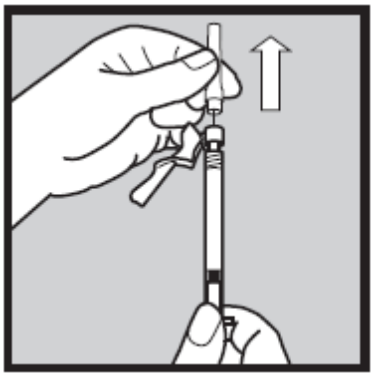
- Um die Möglichkeit für eine Infektion zu verringern, wischen Sie die Hautstelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem anderen Alkoholtupfer ab.
- Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion **NICHT** mehr.

4) Vorbereitung der Dosierung

- Nehmen Sie die Spritze, die Nadel zeigt nach oben.
- Benutzen Sie die andere Hand, um die pinkfarbene Nadelschutzkappe in Richtung Spritze umzuklappen.



- Entfernen Sie die durchsichtige Nadelhülse, indem Sie diese gerade nach oben mit der anderen Hand abziehen.



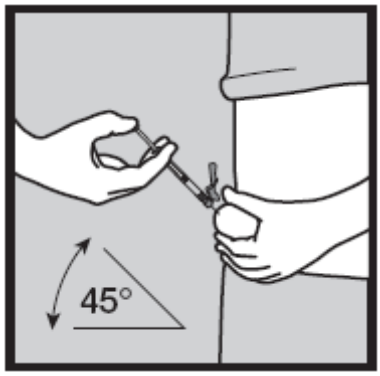
- Die Nadel ist sauber.
- Berühren Sie die Nadel **NICHT**.
- Legen Sie die Spritze zu **KEINER** Zeit ab, nachdem die durchsichtige Nadelhülse abgezogen ist.
- Versuchen Sie **NICHT**, die durchsichtige Nadelhülse auf die Nadel zurückzustecken.

- Halten Sie die Spritze in Augenhöhe, die Nadel zeigt nach oben, um deutlich die Menge zu sehen. Seien Sie vorsichtig, dass die Flüssigkeit nicht in Ihr Auge spritzt.
- Prüfen Sie noch einmal die verschriebene Medikamentenmenge.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange behutsam in die Spritze, bis die Spritze die verschriebene Flüssigkeitsmenge enthält. Dabei kann überschüssige Flüssigkeit aus der Nadel austreten. Wischen Sie die Nadel oder die Spritze **NICHT** ab.

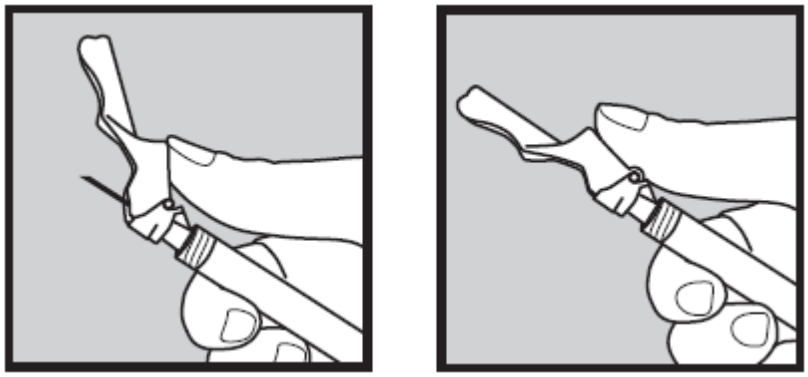
5) Injektion von Humira

- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest.
- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.

- Lassen Sie die Hautfalte in Ihrer Hand wieder los.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange langsam herunter, um die Flüssigkeit zu spritzen, bis die Spritze leer ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut. Ziehen Sie die Nadel in demselben Winkel wieder heraus, in dem Sie sie eingestochen haben.



- Klappen Sie die pinkfarbene Nadelschutzkappe behutsam über die Nadel und lassen Sie sie einrasten; legen Sie die Spritze mit der Nadel auf die Arbeitsfläche. Stecken Sie die durchsichtige Nadelhülse **NICHT** zurück auf die Nadel.



- Drücken Sie ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle **NICHT**. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

6) Entsorgung der Reste

- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker.
- Legen Sie die Spritze mit Nadel, die Durchstechflasche und den Adapter in den speziellen Abfallbehälter. Werfen Sie diese Gegenstände **NICHT** in den gewöhnlichen Haushaltsmüll.
- Spritze, Nadel, Durchstechflasche und Adapter dürfen **NIE** wieder verwendet werden.
- Bewahren Sie den speziellen Abfallbehälter für Kinder jederzeit unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie alle anderen verwendeten Gegenstände in Ihrem gewöhnlichen Haushaltsabfall.

Wenn Sie eine größere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Humira-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Humira häufiger injiziert haben, als der Arzt Ihrem Kind verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt darüber. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie eine geringere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine geringere Menge Humira-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Humira seltener injiziert haben, als Ihr Arzt oder Apotheker Ihnen gesagt hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, dass das Kind weniger verabreicht bekommen hat. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, selbst wenn diese leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal vergessen haben, Ihrem Kind eine Injektion mit Humira zu verabreichen, sollten Sie dem Kind die Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihrem Kind die darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Ihr Kind die Anwendung von Humira abbricht

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, muss mit dem Arzt Ihres Kindes besprochen werden. Die Anzeichen der Erkrankung Ihres Kindes können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie bei dem Kind eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie bei dem Kind eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;

- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Wasseransammlungen (Ödeme);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Schlaganfall;
- Nervenerkrankungen (Neuropathie);
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);

- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.
Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;

- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bekommt, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes oder den Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie die Humira-Durchstechflasche aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung wird in Durchstechflaschen als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Durchstechflasche ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung. Eine Packung enthält 2 Faltschachteln mit je 1 Durchstechflasche, 1 leeren, sterilen Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet
1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- Rheumatoide Arthritis,
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Ankylosierende Spondylitis,
- Axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa,
- Nicht-infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. Humira verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Humira wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um Ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Humira wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. Humira verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Humira wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Humira wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Humira kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung. Schwere Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Humira kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen.

- Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle Impfungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (Krebs, der das

Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Humira kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

Humira enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Humira bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Humira so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Je nachdem wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.
Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionenvon 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Humira beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung von Humira für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Humira so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg
Die übliche Dosierung von Humira beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr
Die übliche Dosierung von Humira beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

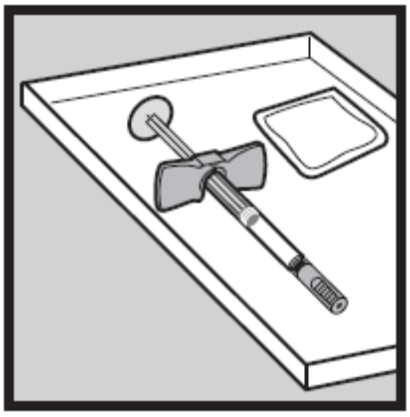
Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion:

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu spritzen ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion zeigen und erklären. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

1) Vorbereitung

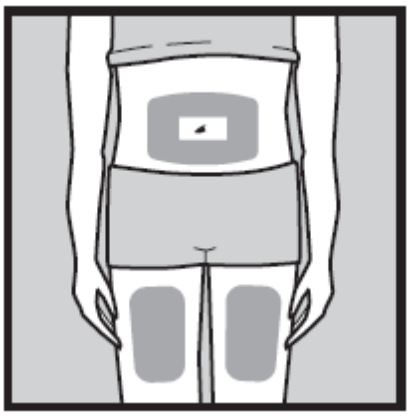
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
    - Eine Fertigspritze mit Humira zur Injektion
    - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

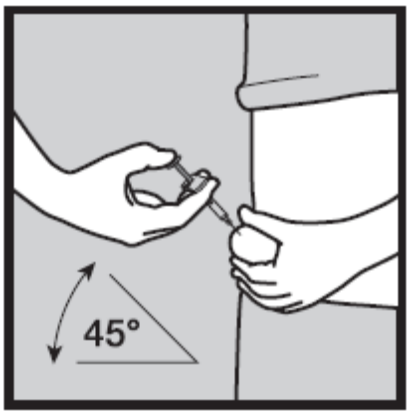
- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Spritzen Sie nicht in Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

3) Injektion von Humira

- Die Spritze NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Nadelkappe von der Spritze und achten Sie darauf, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.



- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbte Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.

- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut zurück. Ziehen Sie die Nadel in demselben Winkel wieder heraus, in dem Sie sie eingestochen haben.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

4) Entsorgung der Reste

- Die Humira-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Setzen Sie die Kappe **NIE** wieder auf die Nadel auf.
- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

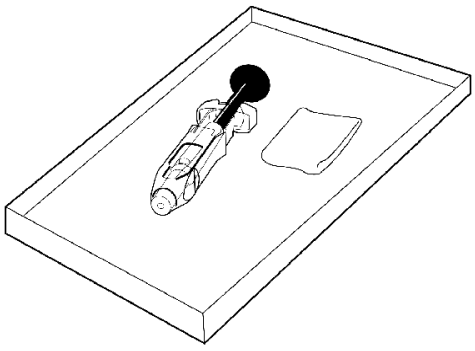
Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu spritzen ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion zeigen und erklären. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

1) Vorbereitung

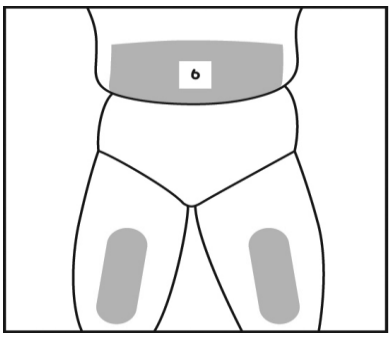
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
    - Eine Fertigspritze mit Humira zur Injektion
    - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Spritzen Sie nicht in Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

3) Injektion von Humira

- Die Spritze NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Nadelkappe von der Spritze und achten Sie darauf, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.

- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbte Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut zurück. Ziehen Sie die Nadel in demselben Winkel wieder heraus, in dem Sie sie eingestochen haben.
- Halten Sie die Spritze in einer Hand und mit der anderen Hand schieben Sie die äußere Schutzvorrichtung vollständig über die ungeschützte Nadel.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

4) Entsorgung der Reste

- Die Humira-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Setzen Sie die Kappe **NIE** wieder auf die Nadel auf.

- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;

- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Wasseransammlungen (Ödeme);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Nervenerkrankungen (Neuropathie);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.
Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;

- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie die Spritze erst einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie sie in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie die Humira-Fertigspritze aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet
1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- Rheumatoide Arthritis,
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Ankylosierende Spondylitis,
- Axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa,
- Nicht-infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. Humira verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Humira wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um Ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Humira wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. Humira verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Humira wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Humira wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Humira kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel.Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung. Schwere Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Humira kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen.
  Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle Impfungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere

Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Humira kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

Humira enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Humira bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assoziierter Arthritis

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 20 mg jede zweite Woche.

Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Dosierung von Humira beträgt 40 mg jede zweite Woche.

Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten ist eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Humira so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Je nachdem wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosierung von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Humira beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr

Die übliche Dosierung von Humira beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung von Humira für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Humira so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg

Die übliche Dosierung von Humira beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr
Die übliche Dosierung von Humira beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

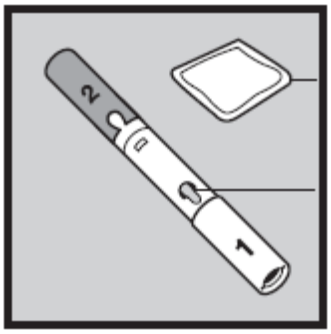
Selbstinjektion von Humira

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie sich eine Humira-Injektion mit dem Fertigpen selbst verabreichen. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion zeigen und erklären. Versuchen Sie nicht, sich mit dem Pen zu spritzen bis Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Welche vorbereitenden Maßnahmen sind erforderlich, bevor ich mir eine subkutane Injektion mit Humira verabreiche?

1. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
2. Nehmen Sie eine Blisterpackung mit einem Fertigpen aus dem Kühlschrank.
3. Schütteln Sie den Fertigpen nicht und vermeiden Sie starke Stöße (wie z. B. fallen lassen).
4. Stellen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit.

    - Einen Fertigpen
    - Einen Alkoholtupfer

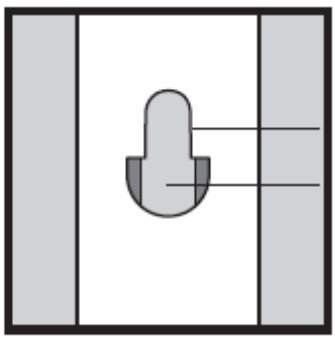


Alkoholtupfer

Sichtfenster

5. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des Pens (Verwendbar bis). Verwenden Sie das Arzneimittel nicht nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums (Monat und Jahr).

6. Halten Sie den Pen so, dass die graue Schutzkappe mit der Nummer 1 (Kappe 1) nach oben zeigt. Überprüfen Sie die Humira-Lösung durch die beidseitigen Sichtfenster des Pens. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenn sie trüb oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält, darf sie nicht verwendet werden. Verwenden Sie keinen Pen, der eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war. Die beiden Kappen, sowohl die graue als auch die rote Kappe, dürfen erst **unmittelbar** vor der Injektion entfernt werden.



Sichtfenster
klare Flüssigkeit in der Spritze

Welche Körperstellen sind für eine Injektion geeignet?

1. Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus, wie auf dem folgenden Bild in grau dargestellt ist. Spritzen Sie nicht in unmittelbare Nähe des Bauchnabels.

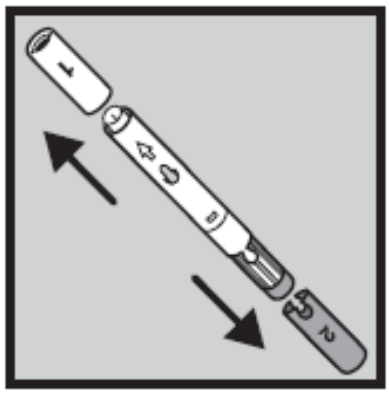
2. Wechseln Sie jedes Mal die Stelle, in die Sie spritzen, um lokale schmerzhafte Stellen zu vermeiden. Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
3. Spritzen Sie nicht in Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder verhärtet ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.

Wie verabreiche ich mir die Injektion?

1. Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab. Vermeiden Sie es, die gereinigte Stelle vor der Injektion noch einmal zu berühren.

2. Die beiden Kappen, sowohl die graue als auch die rote Kappe, dürfen erst **unmittelbar** vor der Injektion entfernt werden. Halten Sie das graue Teilstück des Fertigpens mit einer Hand. Legen Sie die Hand so auf die Mitte des Pens, dass weder die graue Kappe mit der Aufschrift (1) noch die rote Kappe mit der Aufschrift (2) bedeckt ist. Halten Sie nun den Pen so, dass die graue Schutzkappe mit der Aufschrift (1) nach oben zeigt. Entfernen Sie mit der zweiten Hand die graue Schutzkappe (1). Überprüfen Sie, ob die kleine schwarze Nadelabdeckung ebenfalls vollständig entfernt wurde. Legen Sie dann die Kappe weg. Es macht nichts, wenn dabei wenige kleine Flüssigkeitstropfen aus der Nadel entweichen.

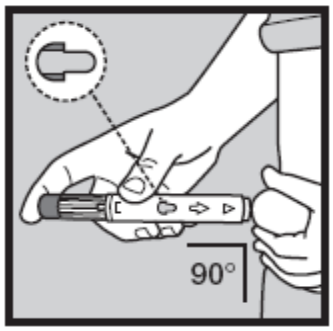
Die weiße Nadelschutzhülse ist jetzt sichtbar. Versuchen Sie nicht, die Nadel im Inneren der weißen Schutzhülse zu berühren.
ACHTUNG: **Die entfernte Schutzkappe darf nicht wieder aufgesetzt werden**, da Sie damit die Nadel im Inneren des Humira-Pens beschädigen könnten.

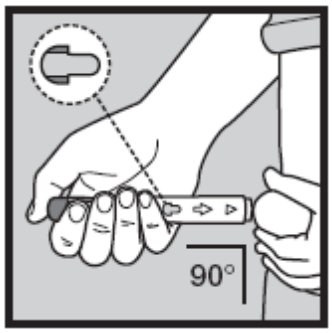


3. Ziehen Sie nun die rote Schutzkappe mit der Nummer (2) gerade ab. Damit ist der Aktivierungsknopf am roten Endstück des Pens frei und der Pen ist für die Injektion bereit.
ACHTUNG: Der rote Aktivierungsknopf darf erst gedrückt werden, wenn Sie den Pen an die Stelle halten, in die Sie spritzen möchten. Wenn Sie den Knopf vorher drücken, wird der Pen entleert und Sie können ihn nicht mehr verwenden. **Die Schutzkappe darf nicht wieder aufgesetzt werden**, da das Berühren des Aktivierungsknopfes durch die Schutzkappe ebenfalls zum Entleeren des Pens führen kann.

Verabreichen der Injektion

1. Greifen Sie behutsam ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest (siehe unten).
2. Nehmen Sie den Pen so in die Hand, dass Sie den roten Aktivierungsknopf nicht berühren und dass der rote Aktivierungsknopf vom Körper weg zeigt. Setzen Sie das weiße Ende des Pens so im rechten Winkel (90 Grad) auf die Injektionsstelle, dass Sie eines der Sichtfenster gut sehen können. Es ist normal, wenn eine oder mehrere Blasen im Fenster sichtbar sind.
3. Üben Sie nun mit dem Pen einen leichten Druck auf die Injektionsstelle aus (und halten ihn dabei ganz ruhig auf einer Stelle).
4. Sobald Sie für die Injektion bereit sind, drücken Sie mit Ihrem Zeigefinger oder Daumen auf den roten Aktivierungsknopf (siehe unten). Sie werden dann ein lautes „Klick“ hören, wenn die Nadel freigesetzt wird und einen kleinen Stich fühlen, wenn die Nadel in die Haut eindringt.
5. Halten Sie dann den Pen mit stetem Druck **für ca. 10 Sekunden an derselben Stelle, um eine vollständige Injektion zu gewährleisten**. Entfernen Sie den Pen erst, wenn die Injektion vollständig verabreicht ist.

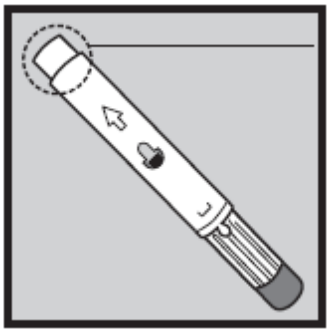




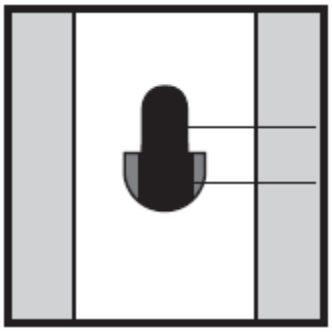
6. Während der Injektion sehen Sie im Sichtfenster eine gelbe Markierung, die sich in Richtung Ihres Körpers bewegt. Die Injektion ist dann vollständig verabreicht, wenn sich die gelbe

Markierung nicht mehr bewegt und das Sichtfenster vollständig gelb gefärbt ist. Die gelbe Markierung ist Teil des Kolbens des Fertigpens. Wenn die gelbe Markierung im Sichtfenster nicht zu sehen ist, hat sich der Kolben nicht hinreichend vorgeschoben, und die Injektion ist nicht vollständig verabreicht.

7. Nach Beendigung der Injektion ziehen Sie den Pen gerade von der Injektionsstelle ab. Dabei wird sich die weiße Nadelhülse über die Nadel schieben und über der Nadelspitze einrasten. Versuchen Sie nicht, die Nadel zu berühren. Die weiße Nadelhülse ist dazu da, Sie vor der Berührung der Nadel zu schützen.



Weiße Nadelschutzhülse



Sichtfenster

Gelbe Markierung wird sichtbar

8. Es kann eine leichte Blutung an der Injektionsstelle auftreten. In diesem Falle drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stoppen. Reiben Sie dabei nicht über die Einstichstelle. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster benutzen.

Entsorgung der Reste

- Verwenden Sie jeden Fertigpen nur für eine Injektion. Setzen Sie abgezogene Schutzkappen nie wieder auf den Pen auf.
- Werfen Sie den benutzten Pen nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);

- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Wasseransammlungen (Ödeme);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);

- Zittern (Tremor);
- Nervenerkrankungen (Neuropathie);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar):

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);

- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung):
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.
Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Humira-Pen für nicht länger als 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald der Pen dem Kühlschrank entnommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **muss er innerhalb dieser 14 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn er in den Kühlschrank zurückgelegt wird.

Sie sollten das Datum der Erstentnahme aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie der Humira-Fertigpen aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Der Humira-Fertigpen ist ein vorgefüllter Injektor zum einmaligen Gebrauch, der eine Spritze aus Glas mit Humira enthält. Es gibt zwei Schutzkappen – eine ist grau und mit ‚1' beschriftet, die andere ist rot und mit ‚2' beschriftet. An jeder Seite des Pens befindet sich ein Sichtfenster, durch das Sie die Humira-Lösung im Inneren der Spritze sehen können.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigpens. Die Packung mit einem Fertigpen enthält 2 Alkoholtupfer (1 Reserve). Die Packungen mit 2, 4 und 6 Fertigpens enthalten für jeden Fertigpen 1 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie Humira gespritzt wird

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira wird angewendet, um folgende Erkrankungen zu behandeln:
- Rheumatoide Arthritis
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Ankylosierende Spondylitis
- Axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist
- Psoriasis-Arthritis
- Plaque-Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um eine mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die entzündliche Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen.

Humira wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Humira wird angewendet, um die schwere ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die üblicherweise in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen und
- schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren.

Humira kann die Anzahl der Knötchen und Eiteransammlungen, die durch die Erkrankung verursacht werden, verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Nicht infektiöse Uveitis

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges und
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden:

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

Allergische Reaktionen

- Sollten Sie allergische Reaktionen bekommen mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie eine Infektion haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Sie Probleme mit Ihrer Lunge haben. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen:
    - Tuberkulose
    - Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden
    - Blutvergiftung

Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise sagen, dass Sie die Anwendung von Humira für eine bestimmte Zeit unterbrechen sollen.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzerkrankungen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten daher besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen bemerken wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme.

<u>Tuberkulose</u>

- Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem waren, der Tuberkulose hatte. Wenn Sie eine aktive Tuberkulose haben, dürfen Sie Humira nicht anwenden.

    - Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden.
    - Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine Behandlung zur Vorbeugung gegen Tuberkulose bekommen haben.
    - Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten. Anzeichen einer Tuberkulose können z. B. sein: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber.

<u>Hepatitis B</u>

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben.
    - Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Humira dazu führen, dass eine HBV-Infektion wieder ausbricht.
    - In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

<u>Operationen oder Zahnbehandlungen</u>

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie gerade eine Erkrankung entwickeln oder bereits haben, die die Schicht um die Nervenzellen beeinflusst (wie z. B. multiple Sklerose), wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schlechter sehen, wenn sich Ihre Arme oder Beine kraftlos anfühlen oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden.

    - Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
    - Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle für ihr Alter festgelegten Impfungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
    - Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von bestimmten Blutzellen vermindert sein. Diese Blutzellen helfen bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen oder schwache blaue Flecke oder wenn Sie sehr leicht bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten.

    - Im Vergleich zu Menschen ohne Rheuma können Patienten, die seit langer Zeit eine schwerere rheumatoide Arthritis haben, ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder Leukämie zu bekommen. Ein Lymphom ist eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, Leukämie ist eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft.
    - Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In Ausnahmefällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen.
- Bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, wurden Fälle von Hauttumoren beobachtet. Unter diesen Tumoren waren keine Melanome.
- Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankung

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Anzeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder wenn Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die folgende Wirkstoffe enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht:
- Anakinra
- Abatacept.

Humira kann zusammen angewendet werden mit:
- Basistherapeutika (wie z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen)
- Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Humira während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Humira in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	40 mg jede zweite Woche	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Humira auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist**	**Hinweise**

	Humira anzuwenden?	
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Keine
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Wenn Sie unzureichend auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.	Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.
Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

		Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach zwei Wochen später 40 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Gewicht unter 40 kg	40 mg als Anfangsdosis, danach zwei Wochen später 20 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei	Ihr Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

	Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, können während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Humira gespritzt wird finden Sie in Abschnitt 7 „Wie Humira gespritzt wird".

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können zurückkehren, wenn Sie die Behandlung mit Humira abbrechen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppeltsehen
- Schwäche in Armen oder Beinen
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen

- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumoren
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)

- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen)
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft
- Melanom
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Nervenerkrankungen (Neuropathie)
- Schlaganfall
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)

- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch
- Hepatitis
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte

- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie die Spritze erst einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie sie in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie die Humira-Fertigspritze aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

7. Wie Humira gespritzt wird

- In der nachfolgenden Anleitung wird erklärt, wie Sie sich Humira mit der Fertigspritze subkutan selbst spritzen. Lesen Sie zuerst die gesamte Anleitung sorgfältig durch und folgen Sie ihr dann Schritt für Schritt.

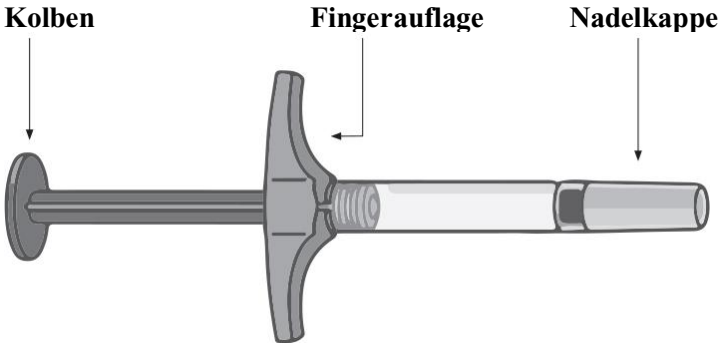
- Ihr Arzt oder einer seiner Mitarbeiter weist Sie ebenfalls ein und zeigt und erklärt Ihnen, wie man sich Humira selbst spritzt.

- Versuchen Sie nicht, sich Humira selbst zu spritzen, bis Sie auch wirklich sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird.

- Nach einer fachkundigen Einweisung durch Ihren Arzt oder dessen Mitarbeiter können Sie sich Humira selbst spritzen oder sich die Injektion von einer anderen Person geben lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

- Verwenden Sie eine Fertigspritze immer nur für eine Injektion.

Die Humira-Fertigspritze



Verwenden Sie die Fertigspritze nicht und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn

- die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist, oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen
- das Verfalldatum abgelaufen ist
- die Fertigspritze eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war
- die Fertigspritze heruntergefallen oder beschädigt ist.

Sie dürfen die Nadelkappe erst unmittelbar vor der Injektion entfernen. Bewahren Sie Humira für Kinder unzugänglich auf.

SCHRITT 1

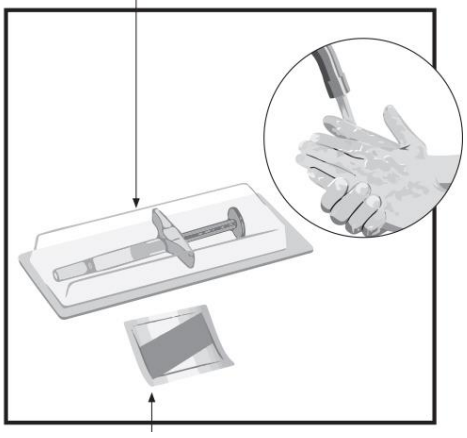
Nehmen Sie Humira aus dem Kühlschrank.

Lassen Sie Humira für **15 bis 30 Minuten** bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie es spritzen.

- Die Nadelkappe darf in dieser Zeit **nicht** entfernt werden.
- Humira darf **nicht** auf eine andere Art und Weise erwärmt werden. Lassen Sie Humira für 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen.

SCHRITT 2

Fertigspritze



Alkoholtupfer

Überprüfen Sie das Verfalldatum. Sie dürfen die Fertigspritze nach diesem Datum **nicht** mehr verwenden.

Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit

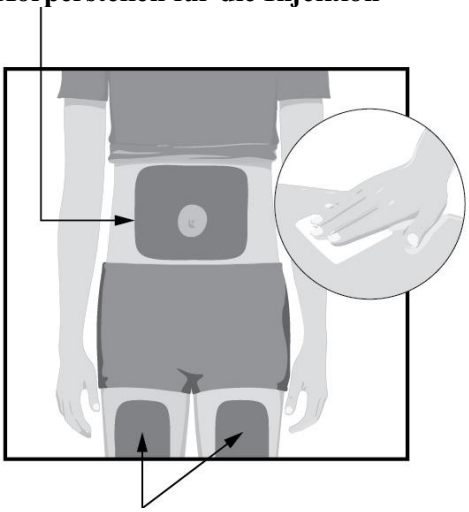
- eine Humira-Fertigspritze
- einen Alkoholtupfer

Waschen und trocknen Sie sich gründlich die Hände.

SCHRITT 3

Wählen Sie die Körperstelle aus, in die Sie spritzen möchten:

Körperstellen für die Injektion



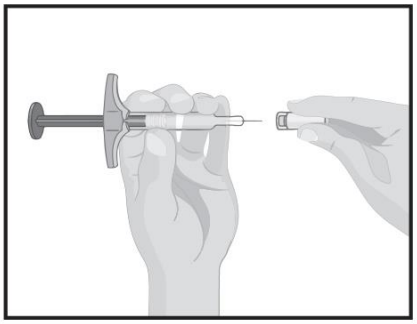
Körperstellen für die Injektion

- die Vorderseite Ihrer Oberschenkel oder
- eine Stelle an Ihrem Bauch, die mindestens 5 cm von Ihrem Nabel entfernt ist.
- Die Stelle sollte mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt sein.

Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.

- Spritzen Sie **nicht** durch Kleidung.
- Spritzen Sie **nicht** in Körperstellen, die weh tun, oder an denen die Haut gerötet, verhärtet oder vernarbt ist oder an denen sich ein Bluterguss, Dehnungsstreifen oder Plaque-Psoriasis befindet.

SCHRITT 4



Halten Sie die Fertigspritze in einer Hand.

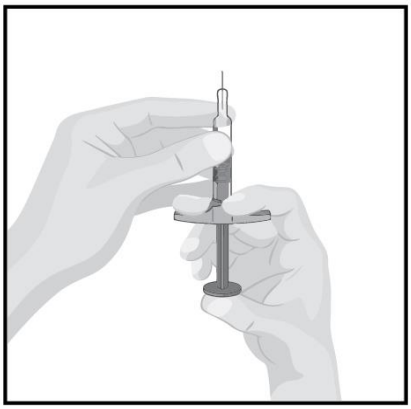
Prüfen Sie die Flüssigkeit in der Fertigspritze.

- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar und farblos ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie heruntergefallen ist oder beschädigt wurde.

Ziehen Sie mit der anderen Hand vorsichtig die Nadelkappe gerade von der Nadel ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe nicht wieder aufsetzen.

- Berühren Sie die Nadel **nicht** und achten Sie darauf, dass sie auch keine Gegenstände berührt.

SCHRITT 5



Halten Sie die Fertigspritze mit der Nadel nach oben.

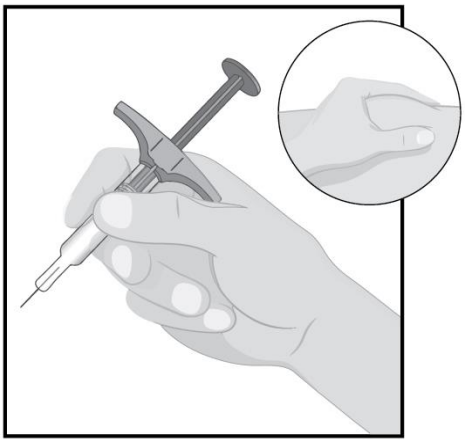
- Halten Sie die Spritze mit einer Hand auf Augenhöhe, damit Sie die Luft in der Spritze sehen können.

Drücken Sie den Kolben langsam, um die Luft durch die Nadel herauszudrücken.

- Es ist normal, wenn an der Nadelspitze ein Tropfen Flüssigkeit zu sehen ist.

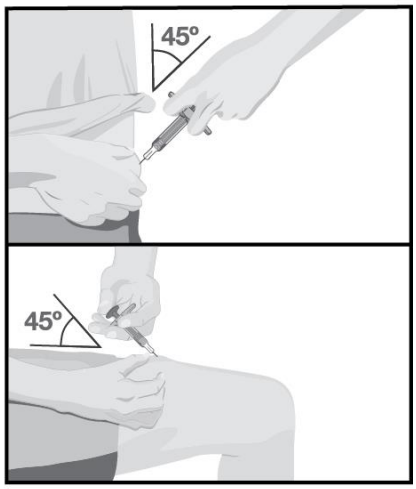
SCHRITT 6

Halten Sie den Spritzenkörper wie einen Stift zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand.



Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand, drücken Sie es behutsam etwas zusammen und halten Sie es fest.

SCHRITT 7

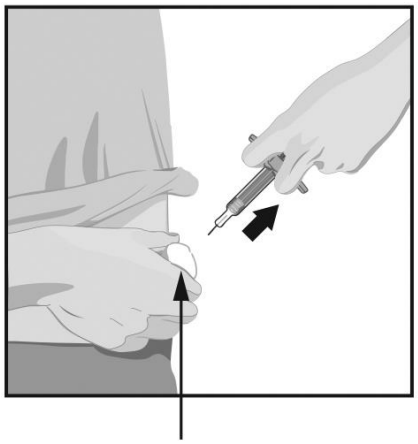


Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel von ca. 45 Grad vollständig in die Haut.

- Sobald die Nadel eingedrungen ist, lassen Sie die festgehaltene Haut los.

Drücken Sie den Kolben langsam ganz herunter, bis die gesamte Flüssigkeit injiziert wurde und die Spritze leer ist.

SCHRITT 8



Wenn die Injektion beendet ist, ziehen Sie die Nadel langsam aus der Haut und halten dabei die Spritze weiterhin im selben Winkel.

Nach Beendigung der Injektion drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull auf die Injektionsstelle.

- **Nicht** über die Injektionsstelle reiben
- Es ist normal, wenn die Stelle leicht blutet.

SCHRITT 9

Werfen Sie die benutzte Fertigspritze in einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers. Sie dürfen die Kappe **auf keinen Fall** erneut auf die Spritze setzen.

- Werfen Sie die benutzte Fertigspritze **nicht** in den Wertstoff- oder Haushaltsmüll.
- Bewahren Sie die Spritze und den speziellen Abfallbehälter **immer** für Kinder unzugänglich auf.

Die Nadelkappe, der Alkoholtupfer, der Wattebausch/das Stück Mull, die Blisterpackung und der Umkarton können in den Haushaltsmüll geworfen werden.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie Humira gespritzt wird

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira wird angewendet, um folgende Erkrankungen zu behandeln:
- Rheumatoide Arthritis
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
- Enthesitis-assoziierte Arthritis
- Ankylosierende Spondylitis
- Axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist
- Psoriasis-Arthritis
- Plaque-Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um eine mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die entzündliche Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen.

Humira wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Humira wird angewendet, um die schwere ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die üblicherweise in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen und
- schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 17 Jahren, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren.

Humira kann die Anzahl der Knötchen und Eiteransammlungen, die durch die Erkrankung verursacht werden, verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Nicht infektiöse Uveitis

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

<u>Allergische Reaktionen</u>

- Sollten Sie allergische Reaktionen bekommen mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

<u>Infektionen</u>

- Wenn Sie eine Infektion haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Sie Probleme mit Ihrer Lunge haben. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen:
    - Tuberkulose
    - Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden
    - Blutvergiftung

  Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit

oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise sagen, dass Sie die Anwendung von Humira für eine bestimmte Zeit unterbrechen sollen.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzerkrankungen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten daher besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen bemerken wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme.

Tuberkulose

- Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem waren, der Tuberkulose hatte. Wenn Sie eine aktive Tuberkulose haben, dürfen Sie Humira nicht anwenden.

    - Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden.
    - Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine Behandlung zur Vorbeugung gegen Tuberkulose bekommen haben.
    - Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten. Anzeichen einer Tuberkulose können z. B. sein: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber.

Hepatitis B

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben.
    - Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Humira dazu führen, dass eine HBV-Infektion wieder ausbricht.
    - In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Operationen oder Zahnbehandlungen

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie gerade eine Erkrankung entwickeln oder bereits haben, die die Schicht um die Nervenzellen beeinflusst (wie z. B. multiple Sklerose), wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schlechter sehen, wenn sich Ihre Arme oder Beine kraftlos anfühlen oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden.
    - Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
    - Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle für ihr Alter festgelegten Impfungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
    - Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von bestimmten Blutzellen vermindert sein. Diese Blutzellen helfen bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen oder schwache blaue Flecke oder wenn Sie sehr leicht bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten.
    - Im Vergleich zu Menschen ohne Rheuma können Patienten, die seit langer Zeit eine schwerere rheumatoide Arthritis haben, ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder Leukämie zu bekommen. Ein Lymphom ist eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, Leukämie ist eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft.
    - Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In Ausnahmefällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt.
    - Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen.

- Bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, wurden Fälle von Hauttumoren beobachtet. Unter diesen Tumoren waren keine Melanome.
- Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankung

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Anzeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder wenn Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die folgende Wirkstoffe enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht:
- Anakinra
- Abatacept

Humira kann zusammen angewendet werden mit:
- Basistherapeutika (wie z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen)
- Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Humira während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Humira in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	40 mg jede zweite Woche	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Humira auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Keine
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Enthesitis-assoziierte Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren,	40 mg jede zweite Woche	Keine

Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr		
Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Keine

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Wenn Sie unzureichend auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine
Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg	20 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.	Keine

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.	Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.
Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (als zwei Injektionen von je 40 mg an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg

		jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach zwei Wochen später 40 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Gewicht unter 40 kg	40 mg als Anfangsdosis, danach zwei Wochen später 20 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei	Ihr Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

	aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, können während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird

		empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Humira gespritzt wird finden Sie in Abschnitt 7 „Wie Humira gespritzt wird".

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können zurückkehren, wenn Sie die Behandlung mit Humira abbrechen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppeltsehen

- Schwäche in Armen oder Beinen
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumoren
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)

- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen)
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft
- Melanom
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Nervenerkrankungen (Neuropathie)
- Schlaganfall
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können
- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau

- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch
- Hepatitis
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen

- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Fertigpen auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald Sie den Fertigpen erst einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie ihn innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie ihn in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie den Fertigpen das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie den Fertigpen wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie der Humira-Fertigpen aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung geliefert.

Der Humira-Fertigpen ist ein vorgefüllter Injektor zum einmaligen Gebrauch, der eine Spritze aus Glas mit Humira enthält. Es gibt zwei Schutzkappen – eine ist grau und mit ‚1' beschriftet, die andere ist rot und mit ‚2' beschriftet. An jeder Seite des Pens befindet sich ein Sichtfenster, durch das Sie die Humira-Lösung im Inneren der Spritze sehen können.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigpens. Die Packung mit einem Fertigpen enthält 2 Alkoholtupfer (1 Reserve). Die Packungen mit 2, 4 und 6 Fertigpens enthalten für jeden Fertigpen 1 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

7. Wie Humira gespritzt wird

- In der nachfolgenden Anleitung wird erklärt, wie Sie sich Humira mit dem Fertigpen selbst subkutan spritzen. Lesen Sie zuerst die gesamte Anleitung sorgfältig durch und folgen Sie ihr dann Schritt für Schritt.

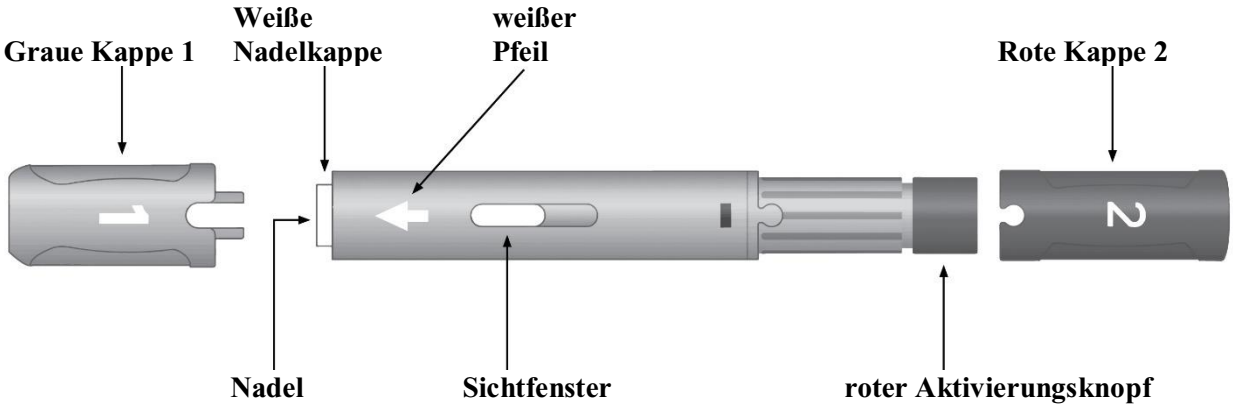
- Ihr Arzt oder einer seiner Mitarbeiter weist Sie ebenfalls ein und zeigt und erklärt Ihnen, wie man sich Humira selbst spritzt.

- Versuchen Sie nicht, sich Humira selbst zu spritzen, bis Sie auch wirklich sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird.

- Nach einer fachkundigen Einweisung durch Ihren Arzt oder dessen Mitarbeiter können Sie sich Humira selbst spritzen oder sich die Injektion von einer anderen Person geben lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

- Verwenden Sie einen Fertigpen immer nur für eine Injektion.

Der Humira-Fertigpen

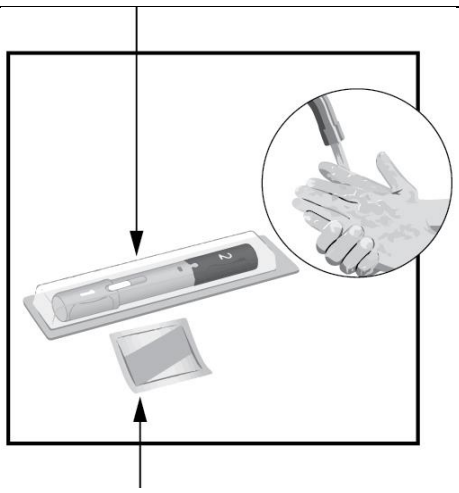


Verwenden Sie den Fertigpen nicht und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn

- die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen
- das Verfalldatum abgelaufen ist
- der Fertigpen eingefroren war oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war
- der Fertigpen heruntergefallen oder beschädigt ist.

Sie dürfen die Kappen erst unmittelbar vor der Injektion entfernen. Bewahren Sie Humira für Kinder unzugänglich auf.

SCHRITT 1 Nehmen Sie Humira aus dem Kühlschrank. Lassen Sie Humira für **15 bis 30 Minuten** bei Raumtemperatur liegen bevor Sie es spritzen. • Die graue und die rote Kappe dürfen in dieser Zeit **nicht** entfernt werden • Humira darf **nicht** auf eine andere Art und Weise erwärmt werden. Lassen Sie Humira für 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen	
SCHRITT 2	
Fertigpen	Überprüfen Sie das Verfalldatum. Sie dürfen den Fertigpen nach diesem Datum **nicht** mehr verwenden. Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit



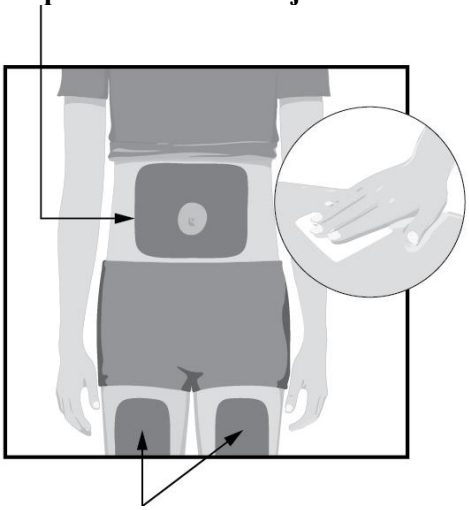
Alkoholtupfer

- einen Humira-Fertigpen
- einen Alkoholtupfer

Waschen und trocknen Sie sich gründlich die Hände.

SCHRITT 3

Körperstellen für die Injektion



Körperstellen für die Injektion

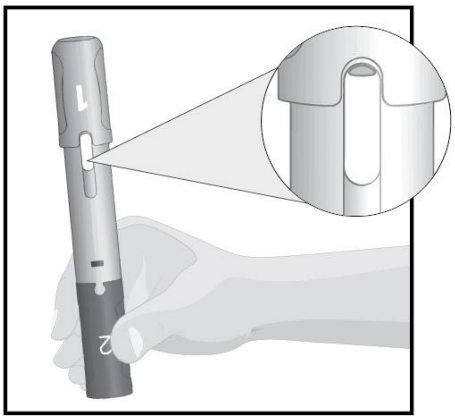
Wählen Sie die Körperstelle aus, in die Sie spritzen möchten:

- die Vorderseite Ihrer Oberschenkel oder
- eine Stelle an Ihrem Bauch, die mindestens 5 cm von Ihrem Nabel entfernt ist.
- Die Stelle sollte mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt sein.

Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.

- Spritzen Sie **nicht** durch Kleidung.
- Spritzen Sie **nicht** in Körperstellen, die wehtun oder an denen die Haut gerötet, verhärtet oder vernarbt ist oder an denen sich ein Bluterguss, Dehnungsstreifen oder Plaque-Psoriasis befindet.

SCHRITT 4



Halten Sie den Fertigpen so, dass die graue Kappe 1 nach oben zeigt.

Prüfen Sie das Sichtfenster.

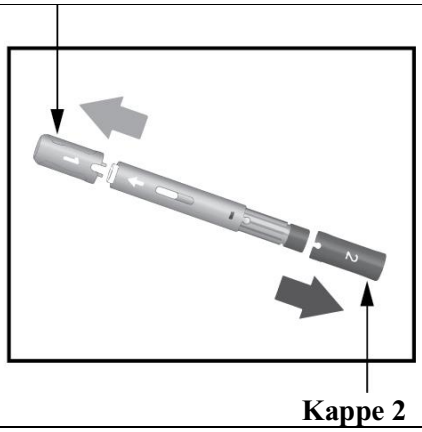
- Es ist normal, wenn Sie eine oder mehrere Blasen im Sichtfenster sehen.
- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar und farblos ist.
- Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen.
- Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn der Fertigpen heruntergefallen oder beschädigt ist.

SCHRITT 5

Kappe 1

Ziehen Sie die graue Kappe 1 gerade vom Fertigpen ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe nicht wieder aufsetzen.

- Überprüfen Sie, dass die kleine schwarze Nadelabdeckung mit der Kappe entfernt wurde.



Kappe 2

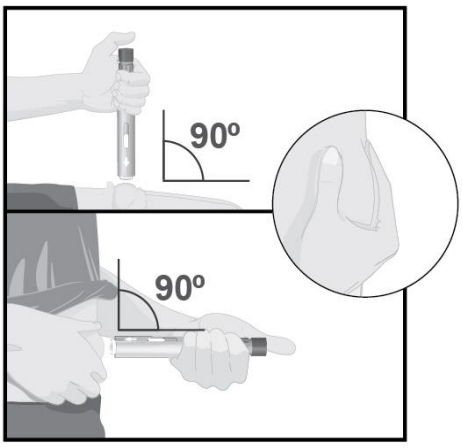
- Es ist normal, wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel kommen.

Ziehen Sie die rote Kappe 2 gerade vom Fertigpen ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe nicht wieder aufsetzen.

Jetzt ist der Fertigpen bereit für die Injektion.

Drehen Sie den Fertigpen so, dass der weiße Pfeil auf die Körperstelle zeigt, in die Sie spritzen möchten.

SCHRITT 6



Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand, drücken Sie es behutsam etwas zusammen und halten Sie es fest bis die Injektion abgeschlossen ist.

Halten Sie den Fertigpen so, dass der weiße Pfeil auf die Körperstelle zeigt, in die Sie spritzen möchten (Oberschenkel oder Bauch).

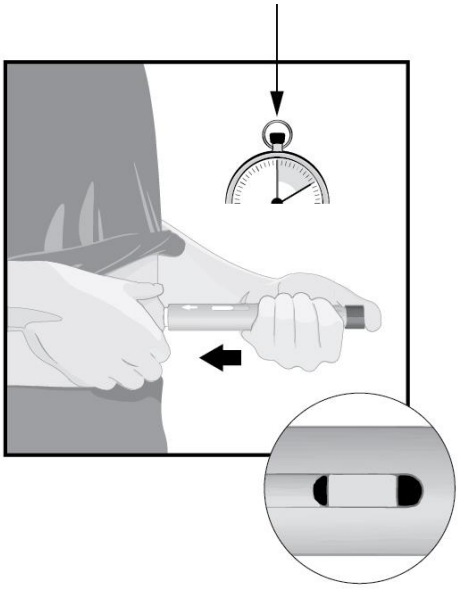
Setzen Sie den Fertigpen mit der weißen Nadelkappe in einem **90°-Winkel** auf die Körperstelle.

Halten sie den Fertigpen so, dass Sie das Sichtfenster sehen können.

Drücken Sie **nicht** auf den roten Aktivierungsknopf bevor Sie bereit sind die Injektion durchzuführen.

SCHRITT 7

10 Sekunden



Drücken Sie den Fertigpen fest auf die Haut bevor Sie mit der Injektion beginnen. **Halten Sie ihn mit gleichbleibendem Druck auf der Haut** um ein Abrutschen während der Injektion zu vermeiden.

Drücken Sie den roten Aktivierungsknopf und warten Sie **10 Sekunden** (langsam zählend).

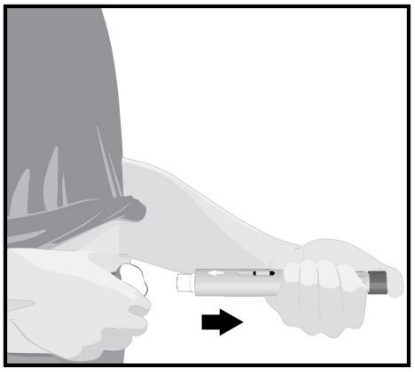
- Die Injektion startet mit einem lauten **„Klick“.**
- **Drücken Sie** den Fertigpen **mit gleichbleibendem festen Druck** auf die Injektionsstelle bis die Injektion abgeschlossen ist.

Die Injektion ist beendet, wenn sich die gelbe Anzeige im Sichtfenster nicht mehr bewegt.

SCHRITT 8

Wenn die Injektion beendet ist, ziehen Sie den Fertigpen langsam aus der Haut. Die weiße Nadelkappe wird sich dabei über die Nadel schieben.

- Eine kleine Menge Flüssigkeit an der Injektionsstelle ist normal.



Wenn auf der Haut mehr als ein paar Tropfen Flüssigkeit sein sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Ihre Krankenschwester oder Ihren Apotheker.

Nach Beendigung der Injektion drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull auf die Injektionsstelle.

- **Nicht** über die Injektionsstelle reiben
- Es ist normal, wenn die Stelle leicht blutet

SCHRITT 9

Werfen Sie den benutzten Fertigpen in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.

- Werfen Sie den benutzten Fertigpen **nicht** in den Wertstoff- oder Haushaltsmüll
- Bewahren Sie den Fertigpen und den speziellen Abfallbehälter **immer** für Kinder unzugänglich auf

Die Kappen, der Alkoholtupfer, ein Wattebausch oder Mullstück können in den Haushaltsmüll geworfen werden.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet
1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie Humira gespritzt wird

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira wird angewendet, um folgende Erkrankungen zu behandeln:
- Rheumatoide Arthritis
- Plaque-Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um eine mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die entzündliche Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann.

Humira wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren.

Humira kann die Anzahl der Knötchen und Eiteransammlungen, die durch die Erkrankung verursacht werden, verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Nicht infektiöse Uveitis

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

<u>Allergische Reaktionen</u>

- Sollten Sie allergische Reaktionen bekommen mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

<u>Infektionen</u>

- Wenn Sie eine Infektion haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Sie Probleme mit Ihrer Lunge haben. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen:
    - Tuberkulose

- Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden
- Blutvergiftung

Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise sagen, dass Sie die Anwendung von Humira für eine bestimmte Zeit unterbrechen sollen.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzerkrankungen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten daher besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen bemerken wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme.

<u>Tuberkulose</u>

- Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem waren, der Tuberkulose hatte. Wenn Sie eine aktive Tuberkulose haben, dürfen Sie Humira nicht anwenden.

    - Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden.
    - Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine Behandlung zur Vorbeugung gegen Tuberkulose bekommen haben.
    - Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten. Anzeichen einer Tuberkulose können z. B. sein: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber.

<u>Hepatitis B</u>

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben.
    - Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Humira dazu führen, dass eine HBV-Infektion wieder ausbricht.
    - In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

<u>Operationen oder Zahnbehandlungen</u>

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie gerade eine Erkrankung entwickeln oder bereits haben, die die Schicht um die Nervenzellen beeinflusst (wie z. B. multiple Sklerose), wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schlechter sehen, wenn sich Ihre Arme oder Beine kraftlos anfühlen oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden.

    - Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
    - Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle für ihr Alter festgelegten Impfungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
    - Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von bestimmten Blutzellen vermindert sein. Diese Blutzellen helfen bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen oder schwache blaue Flecke oder wenn Sie sehr leicht bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten.

    - Im Vergleich zu Menschen ohne Rheuma können Patienten, die seit langer Zeit eine schwerere rheumatoide Arthritis haben, ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder Leukämie zu bekommen. Ein Lymphom ist eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, Leukämie ist eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft.

- Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In Ausnahmefällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen.
- Bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, wurden Fälle von Hauttumoren beobachtet. Unter diesen Tumoren waren keine Melanome.
- Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

<u>Autoimmunerkrankung</u>

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Anzeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder wenn Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die folgende Wirkstoffe enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht:
- Anakinra
- Abatacept

Humira kann zusammen angewendet werden mit:
- Basistherapeutika (wie z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen)
- Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Humira während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Humira in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	40 mg jede zweite Woche	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Humira auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Wenn Sie unzureichend auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.	Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.
Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren und einem Gewicht von 30 kg oder mehr	Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (eine 80-mg-Injektion). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach zwei Wochen später 40 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben (als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Gewicht unter 40 kg	40 mg als Anfangsdosis, danach zwei Wochen später 20 mg.	Der Arzt kann die Dosishäufigkeit auf 20 mg pro Woche erhöhen.

	Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben (eine 80-mg-Injektion), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Ihr Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (eine 40-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	160 mg als Anfangsdosis (entweder als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, können während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Humira gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 „Wie Humira gespritzt wird".

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können zurückkehren, wenn Sie die Behandlung mit Humira abbrechen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppeltsehen
- Schwäche in Armen oder Beinen
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumoren
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne

- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen)
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft
- Melanom
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Nervenerkrankungen (Neuropathie)
- Schlaganfall
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können

- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch
- Hepatitis
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)

- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt).

Sobald Sie die Fertigspritze einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie sie innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie die Spritze in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie die Humira-Fertigspritze aussieht und Inhalt der Packung

Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze wird als sterile Lösung von 80 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung.

Jede Packung enthält 1 Fertigspritze zum Gebrauch durch den Patienten und 1 Alkoholtupfer.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

7. Wie Humira gespritzt wird

- In der nachfolgenden Anleitung wird erklärt, wie Sie sich Humira mit der Fertigspritze subkutan selbst spritzen. Lesen Sie zuerst die gesamte Anleitung sorgfältig durch und folgen Sie ihr dann Schritt für Schritt.

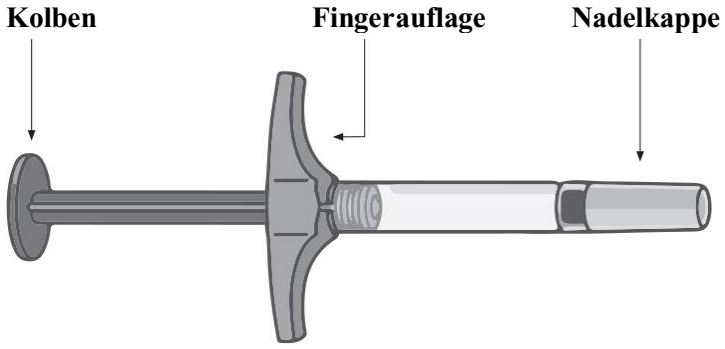
- Ihr Arzt oder einer seiner Mitarbeiter weist Sie ebenfalls ein und zeigt und erklärt Ihnen, wie man sich Humira selbst spritzt.

- Versuchen Sie nicht, sich Humira selbst zu spritzen, bis Sie auch wirklich sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird.

- Nach einer fachkundigen Einweisung durch Ihren Arzt oder dessen Mitarbeiter können Sie sich Humira selbst spritzen oder sich die Injektion von einer anderen Person geben lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

- Verwenden Sie eine Fertigspritze immer nur für eine Injektion.

Die Humira-Fertigspritze

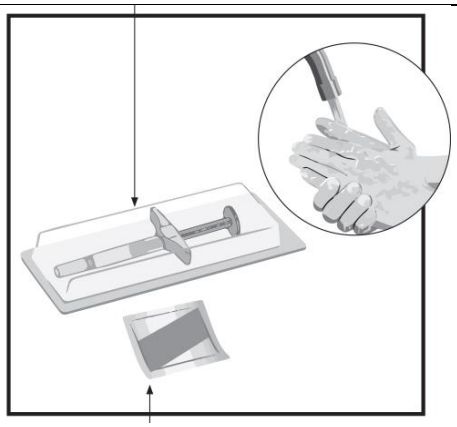


Verwenden Sie die Fertigspritze nicht und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn

- die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist, oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen
- das Verfalldatum abgelaufen ist
- die Fertigspritze eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war
- die Fertigspritze heruntergefallen oder beschädigt ist.

Sie dürfen die Nadelkappe erst unmittelbar vor der Injektion entfernen. Bewahren Sie Humira für Kinder unzugänglich auf.

SCHRITT 1 Nehmen Sie Humira aus dem Kühlschrank. Lassen Sie Humira für **15 bis 30 Minuten** bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie es spritzen. • Die Nadelkappe darf in dieser Zeit **nicht** entfernt werden. • Humira darf **nicht** auf eine andere Art und Weise erwärmt werden. Lassen Sie Humira für 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen.	
SCHRITT 2 **Fertigspritze**	Überprüfen Sie das Verfalldatum. Sie dürfen die Fertigspritze nach diesem Datum **nicht** mehr verwenden.



Alkoholtupfer

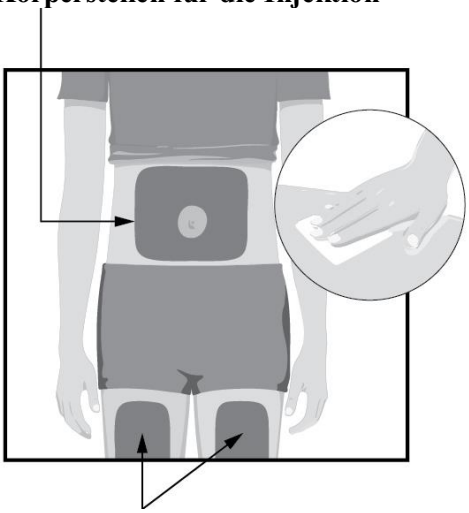
Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit

- eine Humira-Fertigspritze
- einen Alkoholtupfer

Waschen und trocknen Sie sich gründlich die Hände.

SCHRITT 3

Körperstellen für die Injektion



Körperstellen für die Injektion

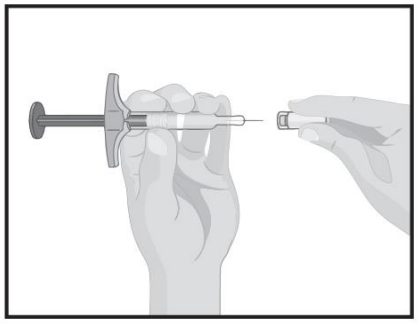
Wählen Sie die Körperstelle aus, in die Sie spritzen möchten:

- die Vorderseite Ihrer Oberschenkel oder
- eine Stelle an Ihrem Bauch, die mindestens 5 cm von Ihrem Nabel entfernt ist.
- Die Stelle sollte mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt sein.

Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.

- Spritzen Sie **nicht** durch Kleidung.
- Spritzen Sie **nicht** in Körperstellen, die weh tun, oder an denen die Haut gerötet, verhärtet oder vernarbt ist oder an denen sich ein Bluterguss, Dehnungsstreifen oder Plaque-Psoriasis befindet.

SCHRITT 4



Halten Sie die Fertigspritze in einer Hand.

Prüfen Sie die Flüssigkeit in der Fertigspritze.

- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar und farblos ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie heruntergefallen ist oder beschädigt wurde.

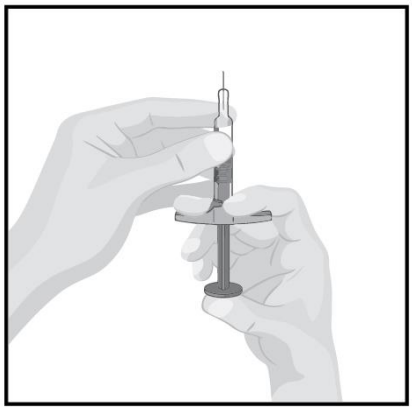
Ziehen Sie mit der anderen Hand vorsichtig die Nadelkappe gerade von der Nadel ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe nicht wieder aufsetzen.

- Berühren Sie die Nadel **nicht** und achten Sie darauf, dass sie auch keine Gegenstände berührt.

SCHRITT 5

Halten Sie die Fertigspritze mit der Nadel nach oben.

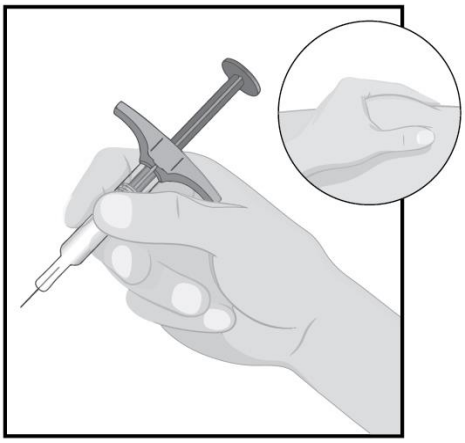
- Halten Sie die Spritze mit einer Hand auf Augenhöhe, damit Sie die Luft in der Spritze sehen können.



Drücken Sie den Kolben langsam, um die Luft durch die Nadel herauszudrücken.

- Es ist normal, wenn an der Nadelspitze ein Tropfen Flüssigkeit zu sehen ist.

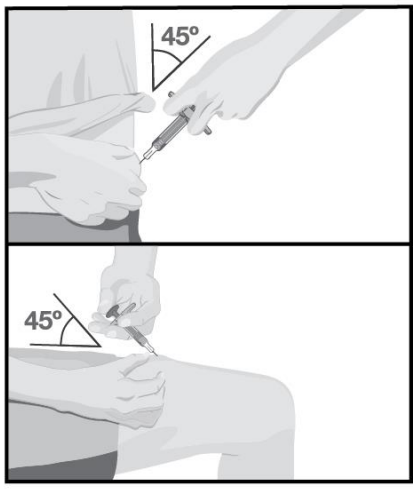
SCHRITT 6



Halten Sie den Spritzenkörper wie einen Stift zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand.

Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand, drücken Sie es behutsam etwas zusammen und halten Sie es fest.

SCHRITT 7



Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem Winkel von ca. 45 Grad vollständig in die Haut.

- Sobald die Nadel eingedrungen ist, lassen Sie die festgehaltene Haut los.

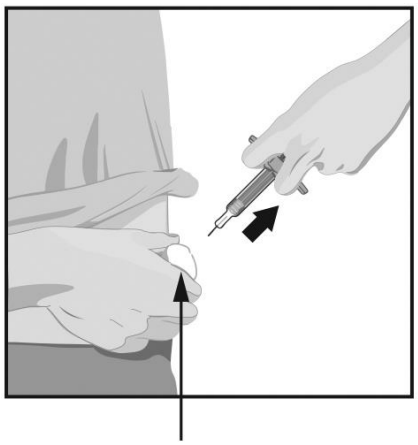
Drücken Sie den Kolben langsam ganz herunter, bis die gesamte Flüssigkeit injiziert wurde und die Spritze leer ist.

SCHRITT 8

Wenn die Injektion beendet ist, ziehen Sie die Nadel langsam aus der Haut und halten dabei die Spritze weiterhin im selben Winkel.

Nach Beendigung der Injektion drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull auf die Injektionsstelle.

- **Nicht** über die Injektionsstelle reiben.
- Es ist normal, wenn die Stelle leicht blutet.



Wattebausch

SCHRITT 9

Werfen Sie die benutzte Fertigspritze in einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers. Sie dürfen die Kappe **auf keinen Fall** erneut auf die Spritze setzen.

- Werfen Sie die benutzte Fertigspritze **nicht** in den Wertstoff- oder Haushaltsmüll.
- Bewahren Sie die Spritze und den speziellen Abfallbehälter **immer** für Kinder unzugänglich auf.

Die Nadelkappe, der Alkoholtupfer, der Wattebausch/das Stück Mull, die Blisterpackung und der Umkarton können in den Haushaltsmüll geworfen werden.

Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie Humira gespritzt wird

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?

Humira enthält den Wirkstoff Adalimumab.

Humira wird angewendet, um folgende Erkrankungen zu behandeln:
- Rheumatoide Arthritis
- Plaque-Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Humira, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Ziel anheften.

Das Ziel von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). TNFα ist beteiligt an Abwehrreaktionen des Körpers. Bei den oben genannten Erkrankungen ist die Menge an TNFα erhöht. Humira heftet sich an TNFα und verringert dadurch die entzündlichen Vorgänge bei diesen Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Humira wird angewendet, um eine mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira kann das Fortschreiten der Gelenkschäden, die durch die entzündliche Erkrankung verursacht werden, verlangsamen und kann helfen, dass man die Gelenke wieder besser bewegen kann.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Humira mit Methotrexat zusammen anwenden sollen oder alleine.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann.

Humira wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere chronische Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hidradenitis suppurativa ist eine chronische und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren.

Humira kann die Anzahl der Knötchen und Eiteransammlungen, die durch die Erkrankung verursacht werden, verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

Nicht infektiöse Uveitis

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Humira wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Humira wirkt, indem es die Entzündung verringert. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Humira.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?

Humira darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- Wenn Sie an einer aktiven Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.

- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.

<u>Allergische Reaktionen</u>

- Sollten Sie allergische Reaktionen bekommen mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Humira mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

<u>Infektionen</u>

- Wenn Sie eine Infektion haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Sie Probleme mit Ihrer Lunge haben. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen:
    - Tuberkulose

- Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden
- Blutvergiftung

Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen dann möglicherweise sagen, dass Sie die Anwendung von Humira für eine bestimmte Zeit unterbrechen sollen.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzerkrankungen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Infektionen gehabt haben, die immer wieder aufgetreten sind, oder wenn Sie andere Krankheiten gehabt haben, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten daher besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen bemerken wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme.

<u>Tuberkulose</u>

- Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem waren, der Tuberkulose hatte. Wenn Sie eine aktive Tuberkulose haben, dürfen Sie Humira nicht anwenden.

    - Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Humira behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden.
    - Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann, wenn Sie eine Behandlung zur Vorbeugung gegen Tuberkulose bekommen haben.
    - Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Tuberkulose oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten. Anzeichen einer Tuberkulose können z. B. sein: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber.

<u>Hepatitis B</u>

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben.
    - Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Bei Personen, die dieses Virus tragen, kann Humira dazu führen, dass eine HBV-Infektion wieder ausbricht.
    - In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

<u>Operationen oder Zahnbehandlungen</u>

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie gerade eine Erkrankung entwickeln oder bereits haben, die die Schicht um die Nervenzellen beeinflusst (wie z. B. multiple Sklerose), wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira anwenden bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie schlechter sehen, wenn sich Ihre Arme oder Beine kraftlos anfühlen oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden.

    - Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt.
    - Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Humira alle für ihr Alter festgelegten Impfungen auf den aktuellen Stand zu bringen.
    - Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Humira-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten haben, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft bekommen haben, sodass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.

Fieber, blaue Flecke, Blutungen, blasses Aussehen

- Bei einigen Patienten kann die körpereigene Produktion von bestimmten Blutzellen vermindert sein. Diese Blutzellen helfen bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen oder schwache blaue Flecke oder wenn Sie sehr leicht bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Hemmer erhielten.

    - Im Vergleich zu Menschen ohne Rheuma können Patienten, die seit langer Zeit eine schwerere rheumatoide Arthritis haben, ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder Leukämie zu bekommen. Ein Lymphom ist eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft, Leukämie ist eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft.

- Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In Ausnahmefällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine seltene und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen.
- Bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, wurden Fälle von Hauttumoren beobachtet. Unter diesen Tumoren waren keine Melanome.
- Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Hemmer Krebsarten aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren keine Lymphome. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Hemmer für Sie geeignet ist.

<u>Autoimmunerkrankung</u>

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Humira ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Anzeichen wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

Kinder und Jugendliche

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder wenn Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die folgende Wirkstoffe enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht:
- Anakinra
- Abatacept

Humira kann zusammen angewendet werden mit:
- Basistherapeutika (wie z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen)
- Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR).

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Humira verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt zur Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Humira sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Humira behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Humira behandelt wurden.
- Humira kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Humira während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Humira kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

3. Wie ist Humira anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Humira in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Humira in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

Rheumatoide Arthritis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	40 mg jede zweite Woche	Bei rheumatoider Arthritis wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann Humira auch alleine angewendet werden. Falls Sie rheumatoide Arthritis haben und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

Plaque-Psoriasis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Wenn Sie unzureichend auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt.	Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.
Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	Die empfohlene Anfangsdosis von Humira beträgt 80 mg (eine 80-mg-Injektion). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht.	Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Humira 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

Morbus Crohn		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach zwei Wochen später 40 mg. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben (als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Der Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Gewicht unter 40 kg	40 mg als Anfangsdosis, danach zwei Wochen später 20 mg.	Der Arzt kann die Dosishäufigkeit auf 20 mg pro Woche erhöhen.

	Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben (eine 80-mg-Injektion), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Danach ist die übliche Dosis 20 mg jede zweite Woche.	

Colitis ulcerosa		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	160 mg als Anfangsdosis (entweder als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Ihr Arzt kann die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (eine 40-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.
Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	160 mg als Anfangsdosis (entweder als zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder als eine 80-mg-Injektion pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine 80-mg-Injektion). Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche.	Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Humira weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen.

Nicht infektiöse Uveitis		
Alter oder Körpergewicht	**Wie viel und wie oft ist Humira anzuwenden?**	**Hinweise**
Erwachsene	80 mg als Anfangsdosis (eine 80-mg-Injektion), danach 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis.	Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, können während der Behandlung mit Humira weiter genommen werden. Humira kann auch alleine angewendet werden.

Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg	20 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr	40 mg jede zweite Woche	Ihr Arzt kann eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Humira gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden.

Art der Anwendung

Humira wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung wie Humira gespritzt wird, finden Sie in Abschnitt 7 „Wie Humira gespritzt wird".

Wenn Sie eine größere Menge von Humira gespritzt haben, als Sie sollten

Falls Sie Humira versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können zurückkehren, wenn Sie die Behandlung mit Humira abbrechen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können noch mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße

Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Husten
- Kribbeln
- Taubheit
- Doppeltsehen
- Schwäche in Armen oder Beinen
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Humira beobachtet wurden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Schmerzen in Muskeln und Knochen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe)
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe)
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose)
- Infektionen des Ohres
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen)
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane
- Harnwegsinfektion
- Pilzinfektionen
- Gelenkinfektionen
- Gutartige Tumoren
- Hautkrebs
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation)
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression)
- Angstgefühl
- Schlafstörungen
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl)
- Migräne

- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen)
- Sehstörungen
- Augenentzündung
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges
- Schwindel
- Herzrasen
- Hoher Blutdruck
- Hitzegefühl
- Blutergüsse
- Husten
- Asthma
- Kurzatmigkeit
- Magen-Darm-Blutungen
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen)
- Saures Aufstoßen
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund)
- Juckreiz
- Juckender Hautausschlag
- Blaue Flecken
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme)
- Brüchige Finger- und Fußnägel
- Vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis)
- Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Nierenprobleme
- Schmerzen im Brustraum
- Wasseransammlungen (Ödeme)
- Fieber
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken
- Verzögerte Wundheilung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen)
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung)
- Augeninfektionen
- Bakterielle Infektionen
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis)
- Krebs
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft
- Melanom
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor)
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße)
- Zittern (Tremor)
- Nervenerkrankungen (Neuropathie)
- Schlaganfall
- Hörverlust, Ohrensausen
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können

- Herzinfarkt
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung)
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie)
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht
- Schluckstörungen
- Gesichtsschwellung
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine
- Fettleber
- Nächtliches Schwitzen
- Narbenbildung
- Abnormaler Muskelabbau
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen)
- Schlafstörungen
- Impotenz
- Entzündungen

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft)
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock
- Multiple Sklerose
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann)
- Herzstillstand
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge)
- Darmwanddurchbruch
- Hepatitis
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis)
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis)
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag)
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme)
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut)
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist)
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Leberversagen
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung)

- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Mit Humira wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen
- Erhöhte Blutfettwerte
- Erhöhte Werte für Leberenzyme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen
- Erhöhte Harnsäurewerte
- Abnormale Blutwerte für Natrium
- Niedrige Blutwerte für Kalzium
- Niedrige Blutwerte für Phosphat
- Hohe Blutzuckerwerte
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Humira aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfalldatums verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Fertigpen auch bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt).

Sobald Sie den Fertigpen erst einmal aus dem Kühlschrank genommen haben, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **müssen Sie ihn innerhalb dieser 14 Tage verbrauchen oder wegwerfen**, auch wenn Sie den Pen in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie den Fertigpen das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie den Fertigpen wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Humira enthält

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie der Humira-Fertigpen aussieht und Inhalt der Packung

Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen wird als sterile Lösung von 80 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Der Humira-Fertigpen ist ein vorgefüllter Injektor zum einmaligen Gebrauch, der eine Spritze aus Glas mit Humira enthält. Es gibt zwei Schutzkappen – eine ist grau und mit ‚1' beschriftet, die andere ist rot und mit ‚2' beschriftet. An jeder Seite des Pens befindet sich ein Sichtfenster, durch das Sie die Humira-Lösung im Inneren der Spritze sehen können.

Der Humira-Fertigpen kann in folgenden Packungsgrößen erhältlich sein:
- 1 Fertigpen zum Gebrauch durch den Patienten und 2 Alkoholtupfer (1 Reserve).
- 3 Fertigpens zum Gebrauch durch den Patienten und 4 Alkoholtupfer (1 Reserve).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Humira kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet in

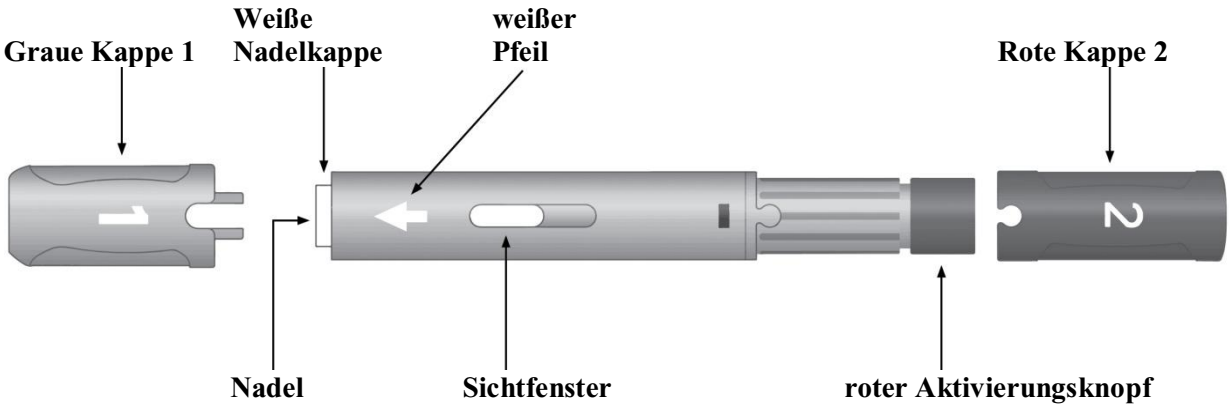
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu/.

Für eine Audioversion dieser Packungsbeilage oder eine Version in Großdruck setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

7. Wie Humira gespritzt wird

- In der nachfolgenden Anleitung wird erklärt, wie Sie sich Humira mit dem Fertigpen subkutan selbst spritzen. Lesen Sie zuerst die gesamte Anleitung sorgfältig durch und folgen Sie ihr dann Schritt für Schritt.
- Ihr Arzt oder einer seiner Mitarbeiter weist Sie ebenfalls ein und zeigt und erklärt Ihnen, wie man sich Humira selbst spritzt.
- Versuchen Sie nicht, sich Humira selbst zu spritzen, bis Sie auch wirklich sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird.
- Nach einer fachkundigen Einweisung durch Ihren Arzt oder dessen Mitarbeiter können Sie sich Humira selbst spritzen oder sich die Injektion von einer anderen Person geben lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.
- Verwenden Sie einen Fertigpen immer nur für eine Injektion.

Der Humira-Fertigpen



Verwenden Sie den Fertigpen nicht und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn

- die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist, oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen
- das Verfalldatum abgelaufen ist
- der Fertigpen eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war
- der Fertigpen heruntergefallen oder beschädigt ist.

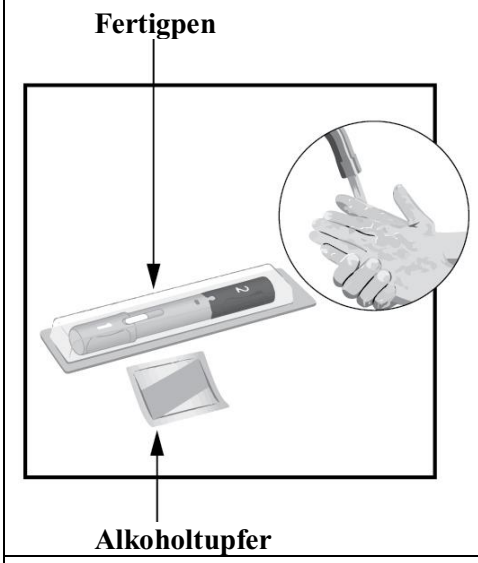
Sie dürfen die Kappen erst unmittelbar vor der Injektion entfernen. Bewahren Sie Humira für Kinder unzugänglich auf.

SCHRITT 1
Nehmen Sie Humira aus dem Kühlschrank.

Lassen Sie Humira für **15 bis 30 Minuten** bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie es spritzen.

- Die graue und die rote Kappe dürfen in dieser Zeit **nicht** entfernt werden.
- Humira darf **nicht** auf eine andere Art und Weise erwärmt werden. Lassen Sie Humira für 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur liegen.

SCHRITT 2



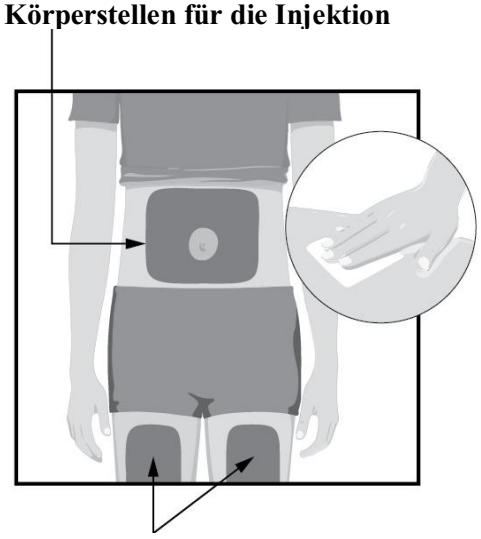
Überprüfen Sie das Verfalldatum. Sie dürfen den Fertigpen nach diesem Datum **nicht** mehr verwenden.

Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit

- einen Humira-Fertigpen
- einen Alkoholtupfer

Waschen und trocknen Sie sich gründlich die Hände.

SCHRITT 3



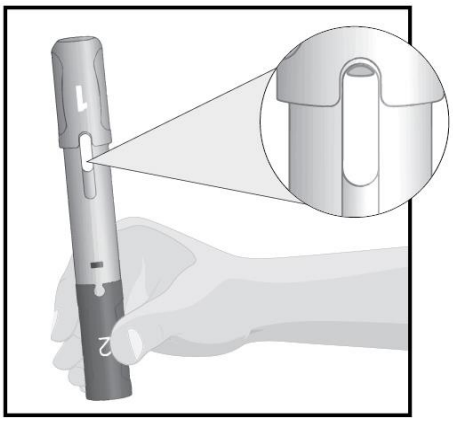
Wählen Sie die Körperstelle aus, in die Sie spritzen möchten:

- die Vorderseite Ihrer Oberschenkel oder
- eine Stelle an Ihrem Bauch, die mindestens 5 cm von Ihrem Nabel entfernt ist.
- Die Stelle sollte mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt sein.

Wischen Sie die Stelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.

- Spritzen Sie **nicht** durch Kleidung.
- Spritzen Sie **nicht** in Körperstellen, die weh tun, oder an denen die Haut gerötet, verhärtet oder vernarbt ist oder an denen sich ein Bluterguss, Dehnungsstreifen oder Plaque-Psoriasis befindet.

SCHRITT 4



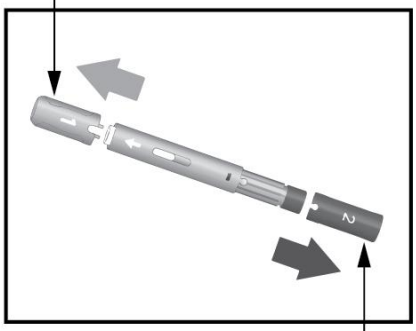
Halten Sie den Fertigpen so, dass die graue Kappe 1 nach oben zeigt.

Prüfen Sie das Sichtfenster.

- Es ist normal, wenn Sie eine oder mehrere Blasen im Sichtfenster sehen.
- Vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar und farblos ist.
- Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Flocken oder Teilchen sehen.
- Verwenden Sie den Fertigpen **nicht**, wenn der Fertigpen heruntergefallen oder beschädigt ist.

SCHRITT 5

Kappe 1



Kappe 2

Ziehen Sie die graue Kappe 1 gerade vom Fertigpen ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe **nicht** wieder aufsetzen.

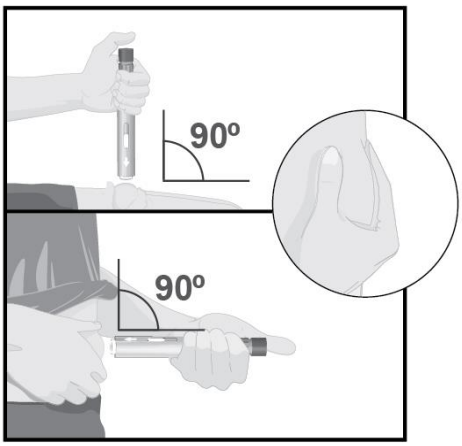
- Überprüfen Sie, dass die kleine schwarze Nadelabdeckung mit der Kappe entfernt wurde.
- Es ist normal, wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel kommen.

Ziehen Sie die rote Kappe 2 gerade vom Fertigpen ab. Werfen Sie die Kappe weg. Sie dürfen die Kappe **nicht** wieder aufsetzen.

Jetzt ist der Fertigpen bereit für die Injektion.

Drehen Sie den Fertigpen so, dass der weiße Pfeil auf die Körperstelle zeigt, in die Sie spritzen möchten.

SCHRITT 6



Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand, drücken Sie es behutsam etwas zusammen und halten Sie es fest bis die Injektion abgeschlossen ist.

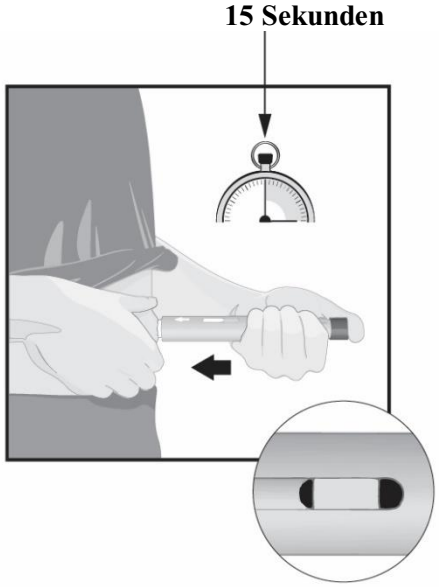
Halten Sie den Fertigpen so, dass der weiße Pfeil auf die Körperstelle zeigt, in die Sie spritzen möchten (Oberschenkel oder Bauch).

Setzen Sie den Fertigpen mit der weißen Nadelkappe in einem **90°-Winkel** auf die Körperstelle.

Halten sie den Fertigpen so, dass Sie das Sichtfenster sehen können.

Drücken Sie **nicht** auf den roten Aktivierungsknopf, bevor Sie bereit sind die Injektion durchzuführen.

SCHRITT 7



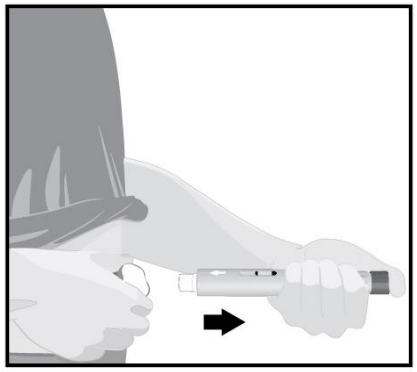
Drücken Sie den Fertigpen fest auf die Haut, bevor Sie mit der Injektion beginnen. **Halten Sie ihn mit gleichbleibendem Druck auf der Haut,** um ein Abrutschen während der Injektion zu vermeiden.

Drücken Sie den roten Aktivierungsknopf und warten Sie **15 Sekunden** (langsam zählend).

- Die Injektion startet mit einem lauten **„Klick".**
- **Drücken Sie** den Fertigpen **mit gleichbleibendem festen Druck** auf die Injektionsstelle bis die Injektion abgeschlossen ist.

Die Injektion ist beendet, wenn sich die gelbe Anzeige im Sichtfenster nicht mehr bewegt.

SCHRITT 8



Wenn die Injektion beendet ist, ziehen Sie den Fertigpen langsam aus der Haut. Die weiße Nadelkappe wird sich dabei über die Nadel schieben.

- Eine kleine Menge Flüssigkeit an der Injektionsstelle ist normal.

Wenn auf der Haut mehr als ein paar Tropfen Flüssigkeit sein sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Ihre Krankenschwester oder Ihren Apotheker.

Nach Beendigung der Injektion drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull auf die Injektionsstelle.

- **Nicht** über die Injektionsstelle reiben.
- Es ist normal, wenn die Stelle leicht blutet.

SCHRITT 9

Werfen Sie den benutzten Fertigpen in einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.

- Werfen Sie den benutzten Fertigpen **nicht** in den Wertstoff- oder Haushaltsmüll.
- Bewahren Sie den Fertigpen und den speziellen Abfallbehälter **immer** für Kinder unzugänglich auf.

Die Kappen, der Alkoholtupfer, der Wattebausch/das Stück Mull, die Blisterpackung und der Umkarton können in den Haushaltsmüll geworfen werden.